

4210

DIRECCIÓN DE
**INNOVACIÓN
CIENCIA Y
TECNOLOGÍA**
PARA EL DESARROLLO

mec
MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA

CONTRATO PARA LA FINANCIACIÓN

PROYECTO CABBIO 2012

En la Ciudad de Montevideo, el día 5 de setiembre de 2013, comparecen: **POR UNA PARTE** la Dirección de Innovación Ciencia y Tecnología del Ministerio de Educación y Cultura (en adelante denominada DICyT-MEC), representada en este acto por el Director Gabriel Aintablian, constituyendo domicilio a estos efectos en la Calle Paraguay 1470 2º piso; y **POR OTRA PARTE** la Universidad de la República – Facultad de Ciencias, con sede en esta ciudad y domicilio Iguá 4225, representada en este acto por el Dr. Juan Cristina, en su calidad de Decano, en adelante "la beneficiaria", quienes convienen en celebrar un contrato de préstamo no reembolsable, que se registrá por las cláusulas que a continuación se estipulan: -----

PRIMERO.- ANTECEDENTES.- La beneficiaria gestionó financiamiento ante DICyT-MEC, en el Marco de la Convocatoria para la presentación de proyectos conjuntos de investigación en el marco del Centro Argentino-Brasileño de Biotecnología (CABBIO/CBAB), al cual se está integrando Uruguay, y que fuera aprobado por el Acta de la 52ª Reunión Ordinaria del CABBIO/CBAB realizada el 6 noviembre 2012 en Brasilia DF, Brasil. La propuesta se individualiza con el N° CABBIO/2012/06, se denominada "Un pseudo-virus Junín (JUNV-VLPs) como nueva plataforma biotecnológica para la producción de vacunas contra Dengue, Malaria y Hepatitis E", y el responsable científico a nivel nacional es Juan Ramón Arbiza Rodonz.-----

SEGUNDO: OBJETO.- DICyT-MEC se compromete a otorgar a la beneficiaria y ésta acepta, un financiamiento no reembolsable de \$ 840.000 (ochocientos cuarenta mil pesos uruguayos) a fin de ejecutar el proyecto aprobado, que figura en (Anexo I) y forma parte integrante de este contrato.-----

TERCERO: FORMA DE PAGO.- Se estipula la siguiente forma de pago: en una primera etapa, un financiamiento no reembolsable de hasta \$ 405.500.- (cuatrocientos cinco mil quinientos pesos uruguayos) en el ejercicio 2013 y un financiamiento no reembolsable de hasta \$ 434.500.- (cuatrocientos treinta y cuatro mil quinientos pesos uruguayos), previo envío y aprobación de correspondiente informe parcial técnico y financiero; a fin de ejecutar la actividad aprobada. Para el caso de que DICyT-MEC, excepcionalmente, no se pronuncie sobre la aprobación del informe de referencia dentro del plazo de ciento veinte días corridos, a contar desde la presentación del informe técnico, el importe deberá ser automáticamente entregado a la beneficiaria, al vencimiento del mismo. En caso de incumplimiento se estará a lo dispuesto en la cláusula Décimo Sexta del presente.-----

CUARTO: PERÍODO DE EJECUCIÓN.- La fecha de inicio de la ejecución del proyecto será a partir de la firma del presente contrato. La parte beneficiaria se obliga a ejecutar el proyecto en el plazo máximo de **24 (veinticuatro) meses**, contados a partir de la fecha de inicio del proyecto. Ambas partes acuerdan que para el caso de que se produzcan demoras y/o suspensiones en las entregas del financiamiento acordado en el presente, no imputables a la beneficiaria, se prorrogará automáticamente el plazo previsto para la ejecución del proyecto por el mismo período que haya insumido la demora o suspensión. -----

QUINTO: EJECUCIÓN FINANCIERA.- DICyT-MEC entregará a la beneficiaria la totalidad del financiamiento de acuerdo a lo estipulado en el artículo tercero, de conformidad con el cronograma ya referido y sujeto a su disponibilidad financiera, por lo que la beneficiaria exonera de responsabilidad, desde ya, a DICyT-MEC por los daños y perjuicios que pudiera sufrir por los atrasos que se pudieran producir. DICyT - MEC entregará a la beneficiaria la totalidad del financiamiento y se retendrá el 10% del total. Este porcentaje se le reembolsará contra la entrega de la rendición de fondos e informe técnico finales -----

SEXTO: MANEJO DE LOS FONDOS.- I) Los pagos que DICyT-MEC realizará a la parte beneficiaria quedarán condicionados a que los siguientes requerimientos sean satisfechos: **a)** que la totalidad de los gastos realizados por la beneficiaria sean pertinentes y conformes al proyecto presentado; **b)** se podrán reconocer los gastos efectuados a partir de la aprobación del proyecto por parte del Consejo Ejecutivo de CABBIO/CBAB el 6 de noviembre de 2012, según consta en el Acta de la 52ª Reunión Ordinaria del CABBIO/CBAB; **c)** que del seguimiento que realizará DICyT-MEC al proyecto, surja que el avance de las actividades del mismo es concordante con los gastos efectuados por la beneficiaria; **d)** que la parte beneficiaria otorgue a DICyT-MEC un informe de avance cuando ésta se lo solicite; **e)** cada informe financiero presentado por la beneficiaria debe demostrar una ejecución superior al 75% del pago recibido para que el DICyT-MEC habilite el siguiente pago (este 75% no incluirá el monto del o los equipos cuyas adquisiciones se demostrarán mediante los pagos realizados por los mismos); **f)** Al finalizar el proyecto deberá presentarse ante DICyT-MEC dentro de los 20 (veinte) días siguientes a la culminación de su actividad, a fin de acreditar su cumplimiento y justificar los desembolsos realizados con los recursos adjudicados- **II)** Los comprobantes deben ser fehacientes entendiéndose que son comprobantes fehacientes los que cumplan con las disposiciones legales. Frente a cualquier irregularidad que se detecte con relación a los mismos, DICyT-MEC pondrá el hecho en conocimiento de la autoridad competente y suspenderá de inmediato los desembolsos acordados del subsidio. Constatada la infracción y/o en su caso delito, el contrato quedará rescindido de pleno derecho, sin necesidad de interpelación judicial o extrajudicial alguna y se exigirá la devolución de las cantidades ya desembolsadas.-----

SÉPTIMO: SEGUIMIENTO DEL PROYECTO.- DICyT-MEC tendrá a su cargo el seguimiento técnico y económico-financiero del proyecto. Una vez presentados los documentos que acrediten la realización de la actividad, DICyT-MEC conjuntamente con el

ga
fjs



Comité Asesor del CABBIO Uruguay, se pronunciará al respecto y contra su aprobación se abonará el 10% del financiamiento oportunamente retenido. A tales efectos la beneficiaria se obliga a proporcionar toda la información que aquella requiera.-----

OCTAVO: CONDICIONES PREVIAS.- La beneficiaria deberá acreditar fehacientemente dentro de un plazo no mayor de diez días, a contar desde la firma de este contrato, so pena de operarse su rescisión automática y previo al primer desembolso, que ha procedido a: **a)** asignar los recursos propios para la ejecución del proyecto, entendiéndose por asignar prever la disponibilidad de los recursos que aporta la beneficiaria; **b)** comunicar la/s cuenta/s con que manejará los fondos del proyecto en su caso; **c)** confirmar los aportes a cargo de terceros si los hubiera y; **d)** convenir con sus dependientes respecto a la titularidad de las innovaciones-----

NOVENO: OBLIGACIONES DE LA BENEFICIARIA.- La beneficiaria se obliga a: **a)** cumplir con los objetivos específicos y generales del proyecto así como con la metodología y cronograma de actividades establecidos en los formularios respectivos; **b)** entregar a DICyT-MEC al culminar la ejecución un informe técnico que recoja toda la información generada a través del mismo, sin perjuicio de los datos e informes parciales que durante su ejecución se reúnan y que deberán presentarse de acuerdo a la periodicidad que DICyT-MEC determine; **c)** proporcionar toda la información expost que DICyT-MEC pueda requerir hasta dos años después de finalizado el proyecto; **d)** especificar claramente en su contabilidad todas las operaciones, cuentas y subcuentas a que diere lugar la registración del proyecto; y **e)** mantener la documentación del proyecto a entera disposición de DICyT-MEC para las auditorías que ésta pudiera realizar y por los plazos legales -----

DÉCIMO: RESPONSABILIDAD SOBRE LOS EQUIPOS.- La beneficiaria se responsabiliza por los daños y perjuicios que pudieran sufrir los equipos financiados por DICyT-MEC, comprometiéndose a mantenerlos en forma adecuada y devolverlos, cuando correspondiere, en igual forma a la recibida, salvo el normal deterioro producido por el uso legítimo o por la acción del tiempo.-----

DÉCIMO PRIMERO: EXONERACIÓN DE RESPONSABILIDAD.- La beneficiaria exonera de toda responsabilidad a DICyT-MEC por los daños y perjuicios que pudieran sufrir sus dependientes por el manejo de equipos y/o a consecuencia de la ejecución del proyecto, declarando asimismo que aquellos no mantienen con DICyT-MEC vinculación laboral alguna. Asimismo exonera a los mencionados de toda responsabilidad que pudiera resultar a consecuencia de cualquier controversia sobre la titularidad de las innovaciones.-----

DÉCIMO SEGUNDO: REQUISITOS AMBIENTALES Y DE GÉNERO.- **a)** La parte beneficiaria declara conocer y aceptar la normativa medioambiental, de higiene y de seguridad laboral, y que sus actividades estarán en cumplimiento de las mismas; **b)** La parte beneficiaria se compromete a evaluar los potenciales impactos ambientales negativos,

GA.

resultantes del uso de las tecnologías a ser desarrolladas; **c)** Asimismo se obliga a incluir en el proceso de desarrollo medidas de mitigación de los impactos, que el Ministerio de Vivienda, Ordenamiento Territorial y Medio Ambiente determine a tales efectos; **d)** La parte beneficiaria se compromete por el presente contrato a proteger la higiene de los trabajadores involucrados en el uso de nuevas tecnologías por ella desarrolladas y a tener asegurados a los mismos contra accidentes de trabajo. Si la parte beneficiaria es un laboratorio: La parte beneficiaria se compromete a cumplir con todos los requerimientos legales vigentes en la materia. **e)** La parte beneficiaria declara que conoce y acepta la legislación vigente en materia de género, referida a la igualdad de oportunidades para todas las personas, y que en los procesos de selección, evaluación, capacitación y fijación de remuneraciones del personal que contrate dará fiel cumplimiento a la misma; y **f)** El no cumplimiento de lo anteriormente expuesto por parte de la parte beneficiaria aparejará la rescisión de pleno derecho del presente contrato, debiendo la parte beneficiaria reintegrar a DICyT-MEC los montos recibidos hasta el momento.-----

DÉCIMO TERCERO: MODIFICACIONES AL PROYECTO.- La parte beneficiaria deberá solicitar autorización a DICyT-MEC para toda modificación que proyecte realizar en la metodología y cronograma de actividades y de ejecución, así como las que puedan incidir en los objetivos del proyecto y DICyT-MEC, conjuntamente con el Comité Asesor CABBIO Uruguay, resolverá al respecto. -----

DÉCIMO CUARTO: PUBLICIDAD.- Toda publicación, comunicación o anuncio, cualquiera sea el medio por el que se efectúe, en relación a resultados parciales o totales del proyecto, deberá hacer referencia a que el mismo fue financiado con fondos de DICyT-MEC en el marco de la Convocatoria, para la presentación de proyectos conjuntos de investigación en el marco del Centro Argentino-Brasileño de Biotecnología (CABBIO/CBAB), -----

DÉCIMO QUINTO: CONFIDENCIALIDAD.- DICyT-MEC se obliga a manejar con reserva toda la información referida al proyecto.-----

DÉCIMO SEXTO: MORA.- Queda pactada la mora automática de pleno derecho, sin necesidad de interpelación judicial o extrajudicial alguna por un hacer o no hacer algo contrario a lo estipulado.-----

DÉCIMO SÉPTIMO: INCUMPLIMIENTO.- En caso de incumplimiento de la beneficiaria, de todas o cualquiera de las obligaciones que por el presente contrato asume, podrá DICyT-MEC suspender el cumplimiento de las propias y/o proceder a la rescisión del contrato. En caso de que, por la gravedad del incumplimiento, opte por la rescisión, exigirá la devolución total en dinero o en especie, de las cantidades ya desembolsadas y no gastadas. Así, si éstas se hubieran invertido, total o parcialmente, en equipos y materiales, y no se hubieran consumido y/o extinguido, éstos serán devueltos en sustitución de las sumas entregadas. Para el caso de que la beneficiaria hubiera alcanzado o cumplido con el cronograma de

guy.




actividades del proyecto, la devolución se limitará al importe correspondiente a lo no ejecutado.-----

DÉCIMO OCTAVO: RESCISIÓN UNILATERAL: La parte beneficiaria, para solicitar la rescisión unilateral deberá haber cumplido con la presentación de informes y rendiciones de gastos a DICyT-MEC, pertinentes hasta la fecha. Ambas partes acuerdan que, en caso de que se configure la hipótesis de rescisión unilateral establecida en la presente cláusula, así como en lo previsto en el cláusula tercera, la beneficiaria no queda obligada a devolver las cantidades ya recibidas en cumplimiento del presente contrato, ni los materiales o equipos que se hubieran adquirido a tal fin, ni ninguna otra suma por concepto alguno, siempre que se hubiera cumplido con el cronograma que forma parte de este contrato, y que las cantidades entregadas se hubieran aplicado a ellos.-----

DÉCIMO NOVENO: COMUNICACIONES.- Todas las comunicaciones entre las partes referentes a este convenio se efectuarán por escrito y en forma personal, por telegrama colacionado, carta certificada con aviso de retorno o por cualquier otro medio fehaciente, y se reputarán cumplidas cuando el destinatario las haya recibido en el domicilio denunciado en la comparecencia. Las comunicaciones dirigidas a la beneficiaria se realizarán en la oficina del Encargado de Gestión del Proyecto de referencia, sito en **Facultad de Ciencias**---

VIGÉSIMO: DOMICILIOS.- Las partes constituyen domicilios a todos los efectos legales a que de lugar este contrato en los indicados como suyos en la comparecencia.-----

Y PARA CONSTANCIA se firman dos ejemplares del mismo tenor en el lugar y fecha arriba indicados.-----

Dr. Juan Cristina

Decano

Facultad de Ciencias

Gabriel Aintablian

Director

DICyT - MEC

Resp. C/T : Juan Arbiza Rodonz

PRESUPUESTO APROBADO

| Rubros | Máx. aprobado | Otros aportes | Equivalente U\$S (/) | % |
|-------------------------------------------------------|------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | Pesos | Pesos | | |
| A PERSONAL | 205.000,0 | | 10.761,2 | 24,4% |
| 1. RESPONSABLE CIENTÍFICO | | | 0,0 | 0,0% |
| 2. INVESTIGADORES NACIONALES | 205.000,0 | 0,0 | 10.761,2 | 24,4% |
| Actuales | 205.000,0 | | 10.761,2 | 24,4% |
| A contratar | | | 0,0 | 0,0% |
| 3. PERSONAL TÉCNICO DE APOYO | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0% |
| Actual | | | 0,0 | 0,0% |
| A contratar | | | 0,0 | 0,0% |
| 4. PERSONAL DEL EXTERIOR | 0,0 | | 0,0 | 0,0% |
| Profesores visitantes | | | 0,0 | 0,0% |
| Consultores extranjeros | | | 0,0 | 0,0% |
| B SERVICIOS TÉCN. Y CONSULTORÍAS NAC. | 30.000,0 | | 1.574,8 | 3,6% |
| C ADECUACIONES LOCATIVAS | | | 0,0 | 0,0% |
| D EQUIPOS | 210.000,0 | 0,0 | 11.023,8 | 25,0% |
| 1. ADQUISICIÓN | 210.000,0 | | 11.023,8 | 57866,8% |
| 2. MANTENIMIENTO | | | 0,0 | 0,0% |
| 3. ARRENDAMIENTO | | | 0,0 | 0,0% |
| E MATERIAL FUNGIBLE Y NO FUNGIBLE | 200.000,0 | | 10.498,7 | 23,8% |
| F DOCUMENTACIÓN Y BIBLIOGRAFÍA | | | 0,0 | 0,0% |
| G CAPACITACIÓN | 31.000,0 | 0,0 | 1.627,3 | 3,7% |
| 1. CURSOS CORTOS | | | 0,0 | 0,0% |
| 2. PASANTÍAS | 31.000,0 | | 1.627,3 | 3,7% |
| 3. OTROS | | | 0,0 | 0,0% |
| H VIAJES | 60.000,0 | 0,0 | 3.149,6 | 7,1% |
| 1. EN EL PAÍS | | | 0,0 | 0,0% |
| 2. AL EXTERIOR | 60.000,0 | | 3.149,6 | 7,1% |
| I EVENTOS DE PROMOCIÓN Y DIFUSIÓN | 20.000,0 | | 1.049,8 | 2,4% |
| J GASTOS DE VINCULACIÓN A REDES DE INFORMACIÓN | | | 0,0 | 0,0% |
| K IMPREVISTOS (máx. 5% del total) | | | 0,0 | 0,0% |
| L OTROS (especifique) OVER HEAD UdeIAR | 84.000,0 | | 4.409,4 | 10,0% |
| TOTAL | 840.000,0 | 0,0 | 44.034,5 | 100,0% |

CABBIO/2012/06

Resp. C/T : Juan Arbiza

| EJECUCIÓN SEMESTRAL Rubros | ejercicio 2013 | | | ejercicio 2014 | | | TOTAL Pesos |
|-----------------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------|--|------------------|------------------|
| | 1er Desemb. Pesos | 2° Desemb. Pesos | 10% retenido Pesos | | | | |
| A PERSONAL | 102.500,0 | 82.000,0 | 20.500,0 | | | | 205.000,0 |
| 1. RESP. CIENTÍFICO | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 2. INV. NACIONALES | 102.500,0 | 82.000,0 | 20.500,0 | | | | 205.000,0 |
| Actuales | 102.500,0 | 82.000,0 | 20.500,0 | | | | 205.000,0 |
| A contratar | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 3. PER. TÉCN. APOYO | 0,0 | 0,0 | 0,0 | | | | 0,0 |
| Actual | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| A contratar | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 4. PERSONAL DEL EXTERIOR | | | | | | | |
| Profesores visitantes | | | | | | | |
| Consultores extranjeros | | | | | | | |
| B S. TÉCN. Y CONS. NACIONALES | 15.000,0 | 12.000,0 | 3.000,0 | | | | 30.000,0 |
| C ADECUACIONES LOCATIVAS | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| D EQUIPOS | 94.500,0 | 94.500,0 | 21.000,0 | | | | 210.000,0 |
| 1. ADQUISICIÓN | 94.500,0 | 94.500,0 | 21.000,0 | | | | 210.000,0 |
| 2. MANTENIMIENTO | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 3. ARRENDAMIENTO | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| E MATERIAL FUNGIBLE Y NO FUNGIBLE | 100.000,0 | 80.000,0 | 20.000,0 | | | | 200.000,0 |
| F DOC. Y BIBL. | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| G CAPACITACIÓN | 15.500,0 | 12.400,0 | 3.100,0 | | | | 31.000,0 |
| 1. CURSOS CORTOS | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 2. PASANTÍAS | 15.500,0 | 12.400,0 | 3.100,0 | | | | 31.000,0 |
| 3. OTROS | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| H VIAJES | 27.000,0 | 27.000,0 | 6.000,0 | | | | 60.000,0 |
| 1. EN EL PAÍS | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| 2. AL EXTERIOR | 27.000,0 | 27.000,0 | 6.000,0 | | | | 27.000,0 |
| I EVENTOS DE PROMOCIÓN Y DIFUSIÓN | 9.000,0 | 9.000,0 | 2.000,0 | | | | 20.000,0 |
| J GASTOS DE VINC. A REDES DE INF. | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| K IMPREVISTOS (máx. 5% del total) | 0,0 | 0,0 | | | | | 0,0 |
| L OTROS (especifique) OVER HEAD UdeIAR | 42.000,0 | 33.600,0 | 8.400,0 | | | | 84.000,0 |
| Total | 405.500,0 | 350.500,0 | 84.000,0 | | | 434.500,0 | 840.000,0 |

CM

COOPERACIÓN INTERNACIONAL

PARTICIPACIÓN DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN URUGUAYOS EN PROGRAMAS Y PROYECTOS REGIONALES E INTERNACIONALES.

CABBIO

CONVOCATORIA 2012

| ESPACIO RESERVADO A CABBIO URUGUAY - NO LLENAR | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------|--|--|--|---|--|--|--|---|--|------|
| N° CONVOCATORIA | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 2012 |
| N° DE SOLICITUD | | | | | | | | | | 06 |
| FECHA DE PRESENTACIÓN | | | | - | | | | - | | |
| RESOLUCIÓN | | | | | | | | | | |
| FECHA DE RESOLUCIÓN | | | | - | | | | - | | |

| DOCUMENTOS QUE DEBEN ACOMPAÑAR ESTE FORMULARIO | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1. Curriculum Vitae de los integrantes del grupo nacional de investigación (según formato tipo en Anexo 1, Cvuy, CvLAC, o similar). | |
| 2. Currículum Vitae de los integrantes de los grupos extranjeros (según formato tipo en Anexo 1, Cvuy, CvLAC, o similar). | |
| 3. Carta de aval de la institución nacional respaldante (según especificado en las bases del llamado) | |
| 4. Cartas de aval de las instituciones contraparte en el exterior (según especificado en las bases del llamado) | |
| ORIGINAL IMPRESO CON FIRMAS URUGUAYAS ORIGINALES | |
| VERSIÓN ELECTRONICA COMPLETA POR MAIL [FORMULARIO Y SUS ANEXOS (C.V.)] | |

G.M.
f.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL PROYECTO

TÍTULO DEL PROYECTO

Un pseudo-virus Junín (JUNV-VLPs) como nueva plataforma biotecnológica para la producción de vacunas contra Dengue, Malaria y Hepatitis E

TÍTULO DEL PROYECTO EN INGLES

A pseudo-Junin virus (JUNV-VLPs) as new biotechnological platform for the production of vaccines against Dengue, Malaria and Hepatitis E

ÁREA PRIORITARIA SEGÚN LA CONVOCATORIA:

(marcar solo una)

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| AGROBIOTECNOLOGÍA | <input type="checkbox"/> | ENERGÍA | <input type="checkbox"/> |
| ALIMENTOS | <input type="checkbox"/> | SALUD HUMANA | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BIOTECNOLOGÍA AMBIENTAL | <input type="checkbox"/> | SANIDAD Y PRODUCCIÓN ANIMAL | <input type="checkbox"/> |
| BIOTECNOLOGÍA INDUSTRIAL | <input type="checkbox"/> | OTRAS | <input type="checkbox"/> |

CLASIFICACIÓN SEGÚN AREAS CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS:

(ver tabla en Anexo 2)

| | |
|-------------|-----------------------------------------------|
| AREA: | 3 . Ciencias médicas y de la Salud |
| SUBAREA: | 3.4. Biotecnología de la Salud |
| DISCIPLINA: | 3.4.1. Biotecnología relacionada con la Salud |

Vacunas recombinantes, pseudo-virus Junin

PALABRAS CLAVE:

(hasta 3)

01 - 12 - 2012 DURACIÓN TOTAL: 24 Meses

FECHA DE INICIO:

Universidad de la República. Facultad de Ciencias

INSTITUCIÓN NACIONAL RESPALDANTE:

PARTICIPACIÓN DE OTRAS INSTITUCIONES NACIONALES Y EXTRANJERAS EN LA ACTIVIDAD PROPUESTA (en caso que corresponda)

| INSTITUCIÓN | PAÍS | TIPO DE PARTICIPACIÓN |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------------------|
| LEVHE y LIV /Universidad Nacional de Quilmes | Argentina | Investigación |
| Laboratorio de Inmunología Aplicada / CCB / UFSC | Brasil | Investigación |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

ANTECEDENTES DE LOS INTEGRANTES DEL GRUPO POSTULANTE

Completar **para cada uno** de los integrantes de los grupos nacional y extranjero postulantes, comenzando por los coordinadores de los mismos y adjuntar CV de cada uno de los integrantes según formato que se anexa (Se acepta formato CVUy, CvLAC, Cv Lattes o similar)

RESPONSABLE TÉCNICO DE LA ACTIVIDAD (DIRECTOR):

| EN URUGUAY | | | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| NOMBRES Y APELLIDOS PATERNO Y MATERNO | Juan Ramón Arbiza Rodonz | | |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | CI <u>2711291-5</u> | Formación | Doctorado en Biología |
| Fecha Nacimiento | 5/12/1958 | Celular | 099241566 |
| Domicilio Particular | Marejada M317 S6. Lomas de Solymar-Canelones | Teléfonos | 26959487 |
| Ciudad / Depto. / Provincia | | Código postal | 15035 |
| Correo electrónico | <u>jarbiza@fcien.edu.uy</u> | | |
| LUGAR DE TRABAJO (Institución, Facultad) | Universidad de la República. Facultad de Ciencias | Sigla | UdelAR.FCIEN |
| División o Departamento | Sección Virología | Cargo dentro de la Institución | Profesor Titular |
| Dirección | Iguá 4225 | Teléfonos | 05982 5258618 ext 7140 |
| Código Postal | 11400 | Fax | 05982 5258617 |
| Ciudad / depto. / provincia | Montevideo | Página web | |
| Correo electrónico | <u>virologia@fcien.edu.uy</u> | | |

| EN ARGENTINA (si corresponde) | | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| NOMBRES, APELLIDOS PATERNO Y MATERNO | Mario Enrique Lozano | | |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | DNI 14240781 | Formación | Doctor en Ciencias Bioquímicas |
| Fecha Nacimiento | 16/2/61 | Celular | |
| Domicilio Particular | Lavalleja 264 | Teléfonos | 5411 4365 7106 |
| Ciudad / Depto. / Provincia | Quilmes | Código postal | 1878 |
| Correo electrónico | <u>mlozano1602@gmail.com</u> | | |
| LUGAR DE TRABAJO (Institución, Facultad) | Universidad Nacional de Quilmes, Depto. de Ciencia y Tecnología | Sigla | UNQ |
| División o Departamento | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo dentro de la Institución | Vicerrector UNQ / Director LIGBCM-AVEZ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 5411 4365 7100 |

cm
f

| | | | |
|-----------------------------|-------------------------|------------|----------------|
| Código Postal | 1876 | Fax | 5411 4365 7132 |
| Ciudad / depto. / provincia | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | mario.lozano@unq.edu.ar | | |

| EN BRASIL (si corresponde) | | | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|
| NOMBRES, APELLIDOS PATERNO Y MATERNO | Oscar Bruña Romero | | |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | Passaporte X-268270 | Formación | DOCTOR EN FARMACIA |
| Fecha Nacimiento | 19/12/1969 | Celular | -55-48-84235857 |
| Domicilio Particular | Rua Heitor Luz 69, ap 1001 | Teléfonos | -55-48-32248711 |
| Ciudad / Depto. / Provincia | Florianopolis, SC | Código postal | 88015-500 |
| Correo electrónico | oscar.bruna.romero@ufsc.br | | |
| LUGAR DE TRABAJO (Institución, Facultad) | Univ. Federal de Santa Catarina | Sigla | UFSC |
| División o Departamento | Microbiologia, Inmunologia y Parasitologia | Cargo dentro de la Institución | Profesor adjunto IV |
| Dirección | UFSC/CCB/MIP Setor F, Bloco A, sala 309 Campus Universitário da Trindade, Caixa postal 476 | Teléfonos | Fone: +(48)3721-5162 Fone (VoIP) +(48) 3363-2402 |
| Código Postal | CEP 88.040-970 | Fax | Fax: +(48)3721-9258 |
| Ciudad / depto. / provincia | Florianópolis, SC | Página web | http://www.mip.ufsc.br/ |
| Correo electrónico | oscar.bruna.romero@ufsc.br | | |

PARTICIPACIÓN DEL DIRECTOR URUGUAYO EN PROYECTOS APROBADOS EN CONVOCATORIAS DE COOPERACIÓN (si corresponde)

| País Contraparte | Título del Proyecto | Rol dentro del grupo (*) | Director e Institución Extranjera | Año de inicio | Año Finalización |
|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

(*) Rol: Director; Investigador; Estudiante

INTEGRANTES DEL GRUPO URUGUAYO:

| | | | |
|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Santiago Mirazo Villar | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | CI:3087604-9 | Domicilio Particular | Comercio 2173 |
| Fecha Nacimiento | 02/05/1980 | Código postal | 11400 |
| Formación | Maestría en Biología | Ciudad / depto. | Montevideo |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|
| Correo electrónico | smirazo@fcien.edu.uy | Teléfonos | Móvil: 05982 093744315 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Universidad de la República. Facultad de Ciencias. Sección Virología. | Cargo | . Ayudante Grado 1 . Becario doctoral ANII |
| Dirección | Iguá 4225 | Teléfonos | 05982 5258618 ext 7140 |
| Código Postal | 11400 | Fax | 05982 5258617 |
| Ciudad / depto. / | Montevideo | Página web | |
| Correo electrónico | | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Natalia Ramos D`Elia | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 4463805-9 | Domicilio Particular | Masini 2943 bis |
| Fecha Nacimiento | 04/09/1987 | Código postal | 11300 |
| Formación | Licenciatura en Biología | Ciudad / depto. | Montevideo |
| Correo electrónico | n.ramos987@gmail.com | Teléfonos | 05982 7071336 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Universidad de la República. Facultad de Ciencias. Sección Virología. | Cargo | Estudiante de Maestría. Becaria ANII. |
| Dirección | Iguá 4225 | Teléfonos | 05982 5258618 ext 7140 |
| Código Postal | 11400 | Fax | 05982 5258617 |
| Ciudad / depto. / | Montevideo | Página web | |
| Correo electrónico | | | |

(*) Rol: Investigador; Estudiante

Copiar y pegar de ser necesario según el número de investigadores

INTEGRANTES DEL GRUPO ARGENTINO:

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Graciela Glikmann | ROL EN EL PROYECTO (*) | Investigador / Grupo Responsable |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 6.072.433 | Domicilio Particular | Avda. Federico Lacroze 1968 3B |
| Fecha Nacimiento | 25 de Marzo de 1949 | Código postal | 1426 |
| Formación | Doctora en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires | Ciudad / depto. | CABA, Buenos Aires |
| Correo electrónico | gglikman@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Inmunología y Virología | Cargo | Profesora Titular UNQ Directora del LIV |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | gglikman@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------------|
| Nombres, apellidos | Alejandro Andrés Castello | ROL EN EL | Investigador / Grupo |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------------|

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|
| paterno y materno | | PROYECTO (*) | Responsable |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 13.208.385 | Domicilio Particular | Arana 650 |
| Fecha Nacimiento | 02-07-1959 | Código postal | 1894 |
| Formación | Doctor de la Universidad Nacional de Quilmes, Mención en Ciencias Básicas y Aplicadas. | Ciudad / depto. | Villa Elisa, La Plata, Argentina |
| Correo electrónico | castelloaa@gmail.com | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Inmunología y Virología | Cargo | Profesor Adjunto UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | acastello@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Marcos Fabián Bilen | ROL EN EL PROYECTO (*) | Investigador |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 24.875.668 | Domicilio Particular | Almafuerte 99 |
| Fecha Nacimiento | 19-10-1975 | Código postal | 1876 |
| Formación | Doctor de la Universidad Nacional de Quilmes, Mención en Ciencias Básicas y Aplicadas | Ciudad / depto. | Bernal |
| Correo electrónico | mbilen@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesor Adjunto UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | mbilen@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Marcelo Horacio Argüelles | ROL EN EL PROYECTO (*) | Investigador |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 22.815.333 | Domicilio Particular | 34 N° 511, PB Depto B |
| Fecha Nacimiento | 04-07-1972 | Código postal | 1900 |
| Formación | Licenciado en Biología de la Universidad Nacional de La Plata | Ciudad / depto. | La Plata |
| Correo electrónico | margue@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Inmunología y Virología | Cargo | Profesor Adjunto UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | margue@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Marcela Gabriela Pilloff | ROL EN EL PROYECTO (*) | Investigador |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 23.960.694 | Domicilio Particular | Lavalleja 264 |
| Fecha Nacimiento | 03-06-1974 | Código postal | 1878 |
| Formación | Licenciada en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes | Ciudad / depto. | Quilmes |
| Correo electrónico | mpilloff@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesora Adjunta UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | mpilloff@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Javier Alonso Iserte | ROL EN EL PROYECTO (*) | Investigador |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 27.355.435 | Domicilio Particular | Dorrego 75 |
| Fecha Nacimiento | 23-04-1979 | Código postal | 1876 |
| Formación | Licenciado en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes | Ciudad / depto. | Bernal |
| Correo electrónico | jiserte@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesor Instructor UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | jiserte@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Cristina Silvia Borio | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 31.061.957 | Domicilio Particular | Ciudadela 1224 |
| Fecha Nacimiento | 02-07-1984 | Código postal | 1876 |
| Formación | Licenciada en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes | Ciudad / depto. | Bernal |
| Correo electrónico | cristinaborio@gmail.com | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesor Instructor UNQ Becaria doctoral CONICET |

GM.
f.

| | | | |
|--------------------|-------------------|------------|----------------|
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | cborio@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Facundo Temprana | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 28.130.515 | Domicilio Particular | Dean Funes 285 Dpto 2 |
| Fecha Nacimiento | 08-09-1980 | Código postal | 1876 |
| Formación | Doctor de la Universidad Nacional de Quilmes, Mención en Ciencias Básicas y Aplicadas | Ciudad / depto. | Bernal |
| Correo electrónico | ctemprana@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesor Instructor UNQ Becario posdoctoral CONICET |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | ctemprana@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Alejandra L. Belizan | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 24.093.361 | Domicilio Particular | 127 N°1196- |
| Fecha Nacimiento | 20-08-1974 | Código postal | 1884 |
| Formación | Licenciada en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes | Ciudad / depto. | Berazategui |
| Correo electrónico | abelizan@unq.edu.ar | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Profesor Instructor UNQ |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | abelizan@unq.edu.ar | | |

| | | | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Agustín De Ganzó | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | 31.151.736 | Domicilio Particular | 9 de Julio 159, 4C |
| Fecha Nacimiento | 18-01-1985 | Código postal | 1876 |
| Formación | Licenciado en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes | Ciudad / depto. | Bernal |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------|
| Correo electrónico | | Teléfonos | 43657100 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Área de virus emergentes y zoonóticos | Cargo | Becario doctoral ANPCyT |
| Dirección | R. Saenz Peña 352 | Teléfonos | 43657100 |
| Código Postal | 1876 | Fax | 43657132 |
| Ciudad / depto. / | Bernal | Página web | www.unq.edu.ar |
| Correo electrónico | | | |

(*) Rol: Investigador; Estudiante
(copiar y pegar de ser necesario según el número de investigadores)

INTEGRANTES DEL GRUPO BRASILEIRO:

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Ana Paula Morais Martins Almeida | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | CPF: 066.938.866-12 | Domicilio Particular | |
| Fecha Nacimiento | | Código postal | |
| Formación | | Ciudad / depto. | |
| Correo electrónico | anapaulamalmeida@gmail.com | Teléfonos | (35) 9988-2883 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Univ. Federal de Santa Catarina Microbiología, Inmunología y Parasitología | Cargo | |
| Dirección | UFSC/CCB/MIP Setor F, Bloco A, sala 309 Campus Universitário da Trindade, Caixa postal 476 | Teléfonos | Fone: +(48)3721-5162 Fone (VoIP) +(48) 3363-2402 |
| Código Postal | CEP 88.040-970 | Fax | Fax: +(48)3721-9258 |
| Ciudad / depto. / | Florianópolis, Santa Catarina | Página web | http://www.mip.ufsc.br/ |
| Correo electrónico | anapaulamalmeida@gmail.com | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| Nombres, apellidos paterno y materno | Vania Aparecida Mareze | ROL EN EL PROYECTO (*) | Estudiante |
| Documento de identidad (Tipo y N°) | CPF: 056.731.369-78 | Domicilio Particular | |
| Fecha Nacimiento | | Código postal | |
| Formación | | Ciudad / depto. | |
| Correo electrónico | vaniamareze@gmail.com | Teléfonos | (44) 9929-7638 |
| Lugar de Trabajo (Institución, Facultad, Depto.) | Univ. Federal de Santa Catarina Microbiología, Inmunología y Parasitología | Cargo | |
| Dirección | UFSC/CCB/MIP Setor F, Bloco A, sala 309 | Teléfonos | Fone: +(48)3721-5162 Fone (VoIP) +(48) 3363-2402 |

gm.

| | | | |
|--------------------|----------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| | Campus Universitário da Trindade, Caixa postal 476 | | |
| Código Postal | CEP 88.040-970 | Fax | Fax: +(48)3721-9258 |
| Ciudad / depto. / | Florianópolis, Santa Catarina | Página web | http://www.mip.ufsc.br/ |
| Correo electrónico | vaniamareze@gmail.com | | |

(*) **Rol:** Investigador; Estudiante
(copiar y pegar de ser necesario según el número de investigadores)

ANTECEDENTES DEL GRUPO NACIONAL POSTULANTE

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS (últimos 5 años)

1. Raul Castro; Flavia Zanetti; ARBIZA, J. Genetic Characterization of a Pigeon Paramyxovirus Type-1 Isolated from *Columba livia* in Uruguay. *Avian Diseases*, v.: 56, p.: 243 - 248, 2012
2. Natalia Ramos; Santiago Mirazo; Gustavo Castro; ARBIZA, J. Detection and molecular characterization of porcine circovirus type 2 (PCV2) from piglets with exudative dermatitis in Uruguay. *Research in Veterinary Science*, Oct;93(2):1042-5, 2012
3. Lorena Tome; Sandra Frabasile; Claudia Candia; Alvaro Pittini; Natalia Farina; Melero J; ARBIZA, J. Selection and characterization of human Respiratory Syncytial Virus escape mutants resistant to a polyclonal antiserum raised against the F protein. *Archives of Virology*, Jun;157(6):1071-80, 2012
4. Luciana Gillman; Ana Sanchez; ARBIZA, J. Picobirnavirus in captive animals from Uruguay: identification of new hosts. *Intervirology* (in press), 2012
5. Paula Faral; Santiago Mirazo; Carmelo Dutra; Perez A; Geis-Asteggiane L; Sandra Frabasile; Elina Koncke; Danilo Davyt; Lucia Cavallaro; Horacio Heinzen; ARBIZA, J. Cytotoxic, virucidal and antiviral activity of South American plant and algae extracts. *The Scientific World Journal*, 2012:174837. Epub 2012 Apr 24, 2012
6. Laimbacher A; Esteban L; Castello AL; Abdusetir J; Argüelles M; Glikman G; D'Antuono A; Mattion N; Berois M; ARBIZA, J.; Schraner E; Hilbe M; Seyffert M; Dresch C; Alberto Epstein; Ackermann M; Fraefel C. HSV-1 amplicon vectors launch the in situ production of rotavirus-like particles and induce rotavirus-specific immune responses in mice. *Molecular therapy* Sep;20(9):1810-20, 2012
7. Adriana Delfraro; Analia Burgueño; N Morel; G Gonzalez; A Garcia; J Morelli; W Pérez; H Chiparelli; ARBIZA, J. A fatal human case of western equine encephalitis, Uruguay. *Emerging Infectious Diseases*, v.: 14, p.: 1447 - 1451, 2011
8. Mendoza LP; ARBIZA, J.; Paez M; Kasamatsu E; Castro A; Giménez G; Basiletti J; Gonzalez J; Mongelós P; Picconi MA. Human papillomavirus type-specific distribution in Paraguayan women, according to the severity of cervical lesion. *Journal of Medical Virology*, v.: 83, p.: 1351 - 1357, 2011
9. Mirazo S; Ramos N; Russi J; Gagliano G; ARBIZA, J. Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human Hepatitis E infection in Uruguay. *Archives of Virology*, v.: 156, p.: 1451 - 1454, 2011
10. Blanc A; Negro C; Reolon E; Berois M; ARBIZA, J. Isolation and characterization of Canine Parvovirus type 2c circulating in Uruguay. *Ciência Rural*, v.: 41, p.: 1436 - 1440, 2011
11. Blanc A; Berois M; Tomé L; Epstein A; ARBIZA, J. Induction of humoral responses to BHV-1 glycoprotein D expressed from HSV-1 amplicon vectors. *Journal of veterinary science*, v.: 13, p.: 59 - 65, 2011
12. Aoki K; Benkö M; Davison AJ; Echavarria M; Erdman DD; Harrach B; Kajon AE; Schnurr D; Wadell G; ARBIZA, J. (Juan Arbiza participo como Members of the Adenovirus Research Community) Toward an integrated human adenovirus designation system that utilizes molecular and serological data and serves both clinical and fundamental virology. *Journal of Virology*, v.: 85, p.: 5703 - 5704, 2011

13. Andres Pizzorno; Martin Masner; C Medci; Maria Sarachaga; Ivone Rubio; Santiago Mirazo; Sandra Frabasil; ARBIZA, J. Molecular detection and genetic variability of human Metapneumovirus in Uruguay.. *Journal of Medical Virology*, v.: 82, p.: 861 - 865, 2010
14. ARBIZA, J.; Santiago Mirazo; Hugo Fort Viral quasispecies profiles as the result of the interplay of competition and cooperation. *BMC Evolutionary Biology (e-resource)*, v.: 10, p.: 137, 2010
15. Ruchansky D; Concepcion Casado; José Russi; ARBIZA, J.; Cecilio Lopez-Galindez Identification of a new HIV-1 Circulating Recombinant Forms (CRF38_BF1) in Uruguay. *Aids Research and Human Retroviruses*, v.: 25, p.: 351 - 356, 2009
16. Blanc A; Ruchansky D; Mario Clara; Federico Achaval; Alfredo Le Bas; ARBIZA, J. Serologic evidence of influenza A and B viruses in South american fur seals (*Arctocephalus australis*) . *Journal of Wildlife Diseases*, v.: 45, p.: 519 - 521, 2009
17. Carneiro B; Yokosawa J; ARBIZA, J.; Costa L; Mirazo S; Nepomuceno L; Oliveira T; Goulart L; Vieira C; Freitas G; Paula N; Queiroz D Molecular characterization of the four human metapneumovirus subtypes in children in Uberlândia, Brazil . *Journal of Medical Virology*, v.: 81, p.: 1814 - 1818, 2009
18. Espinola, Emilio; Parra, Gabriel Ignacio; Russomando, Graciela; ARBIZA, J. Genetic diversity of the VP4 and VP7 genes affects the genotyping of rotaviruses: analysis of Paraguayan strains. *Infection, Genetics and Evolution*, v.: 8, p.: 94 - 99, 2008
19. Espinola, Emilio; Amarilla, Alberto; ARBIZA, J.; Parra, Gabriel Ignacio Sequence and phylogenetic analysis of the VP4 gene of human rotaviruses isolated in Paraguay. *Archives of Virology*, v.: 153, p.: 1067 - 1073, 2008
20. Adriana Delfraro; Lorena Tome; Guillermo D'Elia; Mario Clara; Federico Achaval; José Russi; ARBIZA, J. Jujutiba-like Hantavirus from 2 Nonrelated Rodent Species, Uruguay.. *Emerging Infectious Diseases*, v.: 14 9, p.: 1447 - 1451, 2008
21. Stupka, J.; Parra, G.I.; Gómez, J.; ARBIZA, J. Detection of Human Rotavirus G9P[8] strains circulating In Argentina: Phylogenetic analysis of VP7 and NSP4 genes.. *Journal of Medical Virology*, v.: 79, p.: 838 - 842, 2007
22. Parra Gabriel Ignacio; Espinola Emilio; Amarilla Aberto; Stupka, Juan; Martinez, Magaly; Zunini, Marta; Galeano, Maria; Gomez, Karina; Russomando, Graciela; ARBIZA, J. Diversity of group A rotavirus strains circulating in Paraguay from 2002 to 2005: detection of an atypical G1 in South America. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Vir*, v.: 40, p.: 135 - 141, 2007
23. Parra, Gabriel Ignacio; Galeano, Marra; ARBIZA, J. Genetic relationship between porcine rotavirus bearing a new P-type. *Veterinary Microbiology*, v.: 125, p.: 193 - 195, 2007
24. Hortal, Maria; ARBIZA, J. Pneumococcal and Influenza vaccines: a synergistic effect?. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v.: 26, p.: 969, 2007

am
f

DESARROLLO DE NUEVOS CONOCIMIENTOS Y TECNOLOGÍAS (últimos 5 años)

DIFUSIÓN DE CONOCIMIENTOS Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIAS (últimos 5 años)

Describir las actividades de difusión de conocimientos generados y de transferencia de tecnología

ANTECEDENTES DEL GRUPO ARGENTINO

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS (últimos 5 años)

1. Borio, C. S.; Bilen, M. F.; Argüelles, M. H.; Goñi, S. E.; Iserte, J. A.; **Glikmann, G. & Lozano, M. E.** Antigen vehiculization particles based on 1 the Z protein of Junin Virus. *BMC Biotechnology*, en consideración 2012.
2. Molecular Attenuation Process in Live Vaccine Generation for Arenaviruses. Goñi, S.E. & **Lozano, M.E.** *Point Mutation* (Edited by Colin Logie) Editorial: InTech - Open Access Publisher (Rijeka, Croacia). ISBN: 978-953-51-0331-8. Chapter 7. Páginas 159-180. Fecha de publicación: 21 de marzo 2012.
3. Diego E. Cargnelutti, Maria V. Sanchez, Paula Alvarez, Lorena Boado, **Graciela Glikmann**, Nora Mattion and Eduardo A. Scodeller. Improved immune response to recombinant influenza nucleoprotein formulated with ISCOMATRIX®. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 22 (3): 416-421, 2012. ISSN 1017-7825.
4. A. Laimbacher, Laura E. Esteban, **Alejandro A. Castello**, Juan C. Abdusetir Cerfoglio, Marcelo H. Argüelles, **Graciela Glikmann**, Alejandra D'Antuono, Nora Mattion, Mabel Berois, Juan Arbiza, Monika Hilbe, Elisabeth M. Schraner, Michael Seyffert, Christiane Dresch, Alberto L. Epstein, Mathias Ackermann and Cornel Fraefel. HSV-1 amplicon vectors launch the production of heterologous rotavirus-like particles and induce rotavirus-specific immune responses in mice. *Molecular Therapy. Mol Ther.* 2012 Jun 19. doi: 10.1038/mt.2012.108. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22713696.
5. Cintia W. Rivero, Eliana C. De Benedetti, Jorge E. Sambeth, **Mario E. Lozano**, Jorge A. Trelles. Biosynthesis of anti-HCV compounds using thermophilic microorganisms. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012. En prensa PII: S0960-894X(12)01045-1 DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.08.045.
6. De Benedetti E.C., Rivero C.W., Britos C.N., **Lozano M.E.**, Trelles J.A. Biotransformation of 2,6-diaminopurine nucleosides by immobilized *Geobacillus stearothermophilus*. *Biotechnol Prog.* 2012 Jul 27. doi: 10.1002/btpr.1602. [Epub ahead of print]
7. Britos Claudia N.; Cappa, Valeria A.; Rivero, Cintia W.; Sambeth, Jorge E.; **Lozano, M.E.** & Trelles, Jorge A. Biotransformation of halogenated 2'-deoxyribosides by immobilized lactic acid bacteria. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* (ISSN: 1381-1177) (Jul 1, 2012) 79: 49-53. doi: 10.1016/j.molcatb.2012.04.004).
8. Rivero Cintia W., Britos Claudia N., **Lozano Mario E.**, Sinisterra José V. & Trelles Jorge A. Green biosynthesis of floxuridine by immobilized microorganisms. *FEMS Microbiol Lett.* (ISSN: 0378-1097) (Jun 1, 2012), 331(1): 31-36. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02547.x.
9. Goñi, Sandra E.; Stephan Betina I; Iserte, Javier A.; Contigiani, Marta S.; **Lozano, Mario E.** & Tenorio, Antonio. Viral diversity of Junin virus field strains.. *Virus Research* (ISSN: 0168-1702), Sep; 160(1-2):150-8. Epub 2011 Jun 13. doi:10.1016/j.virusres.2011.06.004
10. Iserte, J.A.; Enría, D.A., Levis, S.C. & **Lozano, M.E.** Junin virus (Argentine hemorrhagic fever). *Molecular Detection of Human Viral Pathogens* (Edited by Don Liu), Editorial: Taylor and Francis Group. CRC press (Boca Raton, FL, EEUU). ISBN: 978-1-4398-1236-5. Chapter 65. Páginas: 721-728. Fecha de publicación: Noviembre, 2010.
11. Machado, Alex Martins, Figueiredo GG, Campos GM, **Lozano ME**, Machado AR, Figueiredo LT. Standardization of an ELISA test using a recombinant nucleoprotein from the Junin virus as the antigen and serological screening for arenavirus among the population of Nova Xavantina, State of Mato Grosso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010, vol.43, n.3, pp. 229-233. ISSN 0037-8682.
12. Goñi, Sandra E.; Iserte, Javier A.; Stephan Betina I.; Borio, Cristina S.; Ghiringhelli, P. Daniel; **Lozano, Mario E.** Molecular analysis of the virulence attenuation process in Junin virus vaccine genealogy. *Virus Genes.* (ISSN: 0920-8569), 40 Fecha: Feb-2010 Páginas:320-328.
13. Sandra Elizabeth Goñi, Cristina Silvia Borio, Fabián Bernardo Romano, Rosana Paola Rota, Marcela Gabriela Pilloff, Javier Alonso Iserte, María Alejandra Tortorici, Betina Inés Stephan, Marcos Fabián Bilen, P. Daniel Ghiringhelli and **Mario E. Lozano.** Expression and purification of Z protein from Junin virus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (ISSN: 1110-7243, e-ISSN: 1110-7251, doi:10.1155/JBB), vol. 2010, Article ID 970491, 14 pages, 2010. doi:10.1155/2010/970491.
14. Esteban, L. E., R. Rota, M. Esona, B. Jiang, R. I.Glass, J. R. Gentsch G. **Glikmann, A. A. Castello.**

Molecular epidemiology of group A rotavirus in Buenos Aires, Argentina 2004-2007: reemergence of G2P[4] and emergence of G9P[8] strains. Journal of Medical Virology. 82:1083-1093, 2010. ISSN 0146-6615 Wiley and Sons Publishers.

15. Barril, P.A.; Giordano, M.O.; Isa, M.B.; Masachessi, G.; **Castello, A.A.**; **Glikmann, G.**; Nates, S.V. *Correlation between rotavirus group A genotypes detected in hospitalized children and sewage samples in 2006, Córdoba, Argentina.* Journal of Medical Virology. 82:1277-1281, 2010. ISSN 0146-6615 Wiley and Sons Publishers.
16. P.A. Barril, M.O. Giordano, G. Masachessi, M.B. Isa, A.A. **Castello**, G. **Glikmann**, S.V. Nates. *"Rotavirus VP7-gene selection during coinfections in CaCo-2 cells".* Infection, Genetics and Evolution 9:210-215, 2009. ISSN 1567-1348. Elsevier Science.
17. Alejandro **Castello**, Marcelo Argüelles, Rosana Rota, Roger Glass, Graciela **Glikmann**, Baoming Jiang. *Group C Rotavirus Detection and Characterization in Buenos Aires, Argentina, 1997-2003.* Journal of Medical Virology 81: 1109-1116, 2009. ISSN 0146-6615 Wiley and Sons Publishers.
18. Alejandro A. **Castello**, Toyoko Nakagomi, Osamu Nakagomi, Baoming Jiang, Jung O. Kang, Roger I. Glass, Graciela **Glikmann**, Jon R. Gentsch. *Characterization of Genotype P[9]G12 Rotavirus Strains from Argentina: High Similarity with Japanese and Korean G12 strains.* Journal of Medical Virology, 81(2): 371-381, 2009. ISSN 0146-6615 Wiley and Sons Publishers.
19. M.F. Bilen; M.G. Pilloff; M.N. Belaich; V.G. Da Ros; J.C.M. Rodrigues; B. Morais Ribeiro; V. Romanowski; **M.E. Lozano** & P.D. Ghiringhelli. *Functional and structural characterisation of AgMNPV ie-1.* *Virus Genes* (ISSN: 0920-8569), 35 Fecha: 2007 Páginas:549-562.
20. Hollmann, A., Delfederico, L., **Glikmann, G.**, De Antoni, G., Semorile, L., Disalvo, E.A. *Characterization of liposomes coated with S-Layer proteins from lactobacilli.* Biochimica et Biophysica Acta 1768: 393-400. 2007. Elsevier Science.
21. Goñi, S. E.; Iserte, J. A.; Ambrosio, A. M.; Romanowski, V.; Ghiringhelli, D. P. & **Lozano, M. E.** *Genomic features of attenuated Junin virus vaccine strain candidate.* *Virus Genes* (ISSN: 0920-8569) 32: Fecha: 2006. Páginas 37-41.

DESARROLLO DE NUEVOS CONOCIMIENTOS Y TECNOLOGÍAS (últimos 5 años)

Patente en proceso de redacción. Denominación de la invención: **Detección de genoma de virus Junín.** Acuerdo de cotitularidad firmado entre Universidad Nacional de Quilmes, Universidad Nacional de Córdoba y el Instituto de Salud Carlos III, de España.
Inventores: Sandra Elizabeth Goñi DNI: 26264533, Javier Alonso Iserte DNI: 27355435, **Mario Enrique Lozano**, DNI 14240781 y otros.

DIFUSIÓN DE CONOCIMIENTOS Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍAS (últimos 5 años)

Describir las actividades de difusión de conocimientos generados y de transferencia de tecnología

PARTICIPACIÓN EN CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO CON EMPRESAS PÚBLICAS O PRIVADAS

"Desarrollo de una vacuna de nueva generación para la influenza humana". Entidad Financiadora: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (FONCYT - PID) y Empresa MONTEVERDE S.A. (otorgado). Director: Dra. Nora Mattion (CEVAN-CONICET) Co-Directores Dr. Eduardo Scodeller (CEVAN-CONICET) y **Dra Graciela Glikmann** (Universidad Nacional de Quilmes) Representante de la Empresa Ing. C. Mammarella. 2006-2008. (FONCYT - PID 04/23112). Monto: \$776.848.

"Desarrollo de una vacuna para Hepatitis A utilizando cepas locales adaptadas a cultivo in vitro mediante técnicas de genética reversa". Período de ejecución: 14/10/07-14/10/10. Entidad Acreditadora y/o Financiadora: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. (FONCYT-PID 06/35996) 2007-2009. Unidad de Ejecución: CONICET y UNQ (LIV). Adoptante: Laboratorio Pablo Cassará . Monto Total Subsidio: \$ 456.080. Director: Dra. Nora Mattion. Co-Director: **Dra. Graciela Glikmann.**

GM
F.

ANTECEDENTES DEL GRUPO BRASILEIRO

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS (últimos 5 años)

1. Dominguez, M.R. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; J. Ersching ; R. Lemos ; MACHADO, A. M. V. ; VIEIRA MACHADO, A.M. ; RODRIGUES, M. M. ; VASCONCELOS, J. R. . Re-circulation of lymphocytes mediated by sphingosine-1-phosphate receptor-1 contributes to resistance against experimental infection with the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, v. 30, p. 2882-2891, 2012.
2. VASCONCELOS, José Ronnie ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; Araújo, Adriano F. ; Dominguez, Mariana R. ; Ersching, Jonatan ; de Alencar, Bruna C. G. ; Machado, Alexandre V. ; Gazzinelli, Ricardo T. ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes ; Bortoluci, Karina R. ; Amarante-Mendes, Gustavo P. ; Lopes, Marcela F. ; Rodrigues, Mauricio M. ; Pearce, Edward J. . Pathogen-Induced Proapoptotic Phenotype and High CD95 (Fas) Expression Accompany a Suboptimal CD8+ T-Cell Response: Reversal by Adenoviral Vaccine. *PLoS Pathogens (Online)*, v. 8, p. e1002699, 2012.
3. Silva, M. J. B. ; Sousa, L. M. A. ; Lara, V. P. L. ; Cardoso, F. P. ; Junior, G. M. ; Totola, A. H. ; Caliar, M. V. ; **Bruna-Romero, Oscar** ; Silva, G. A. B. ; Ribeiro-Sobrinho, A. P. ; Vieira, L. Q. . The Role of iNOS and PHOX in Periapical Bone Resorption. *Journal of Dental Research*^{JCR}, v. 90, p. 495-500, 2011.
4. Rigato, P. O. ; de Alencar, B. C. ; de Vasconcelos, J. R. C. ; Dominguez, M. R. ; Araujo, A. F. ; Machado, A. V. ; Gazzinelli, R. T. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; Rodrigues, M. M. . Heterologous Plasmid DNA Prime-Recombinant Human Adenovirus 5 Boost Vaccination Generates a Stable Pool of Protective Long-Lived CD8+ T Effector Memory Cells Specific for a Human Parasite, *Trypanosoma cruzi*. *Infection and Immunity (Print)*^{JCR}, v. 79, p. 2120-2130, 2011.
5. Eickhoff, Christopher S. ; Vasconcelos, Jose R. ; Sullivan, Nicole L. ; Blazevic, Azra ; **Bruna-Romero, Oscar** ; Rodrigues, Mauricio M. ; Hoft, Daniel F. . Co-Administration of a Plasmid DNA Encoding IL-15 Improves Long-Term Protection of a Genetic Vaccine against *Trypanosoma cruzi*. *Plos Neglected Tropical Diseases*^{JCR}, v. 5, p. e983, 2011.
6. Mendes, Érica A. ; Caetano, Bráulia C. ; Penido, Marcus L.O. ; **Bruna-Romero, Oscar** ; Gazzinelli, Ricardo T. . MyD88-dependent protective immunity elicited by adenovirus 5 expressing the surface antigen 1 from *Toxoplasma gondii* is mediated by CD8+ T lymphocytes. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, p. Epub ahead of print, 2011.
7. BOUILLET, L. E. M. ; Dias, M. O. ; Dorigo, N. A. ; Moura, A. D. ; Russell, B. ; Nosten, F. ; Renia, L. ; BRAGA, E. M. ; Gazzinelli, R. T. ; Rodrigues, M. M. ; Soares, I. S. ; **BRUNA-ROMERO, O.** . Long-term humoral and cellular immune responses elicited by a heterologous *Plasmodium vivax* Apical Membrane Antigen 1 protein-prime/adenovirus-boost immunization protocol. *Infection and Immunity (Print)*^{JCR}, v. 79, p. ePub ahead-of print, 2011.
8. Almeida AP ; **BRUNA-ROMERO, O.** . Synergism/complementarity of recombinant adenoviral vectors and other vaccination platforms during induction of protective immunity against malaria. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*^{JCR}, v. 106, p. 193-201, 2011.
9. DOMINGUEZ, M. R. ; E.L.V.Silveira ; VASCONCELOS, J. R. ; B.C Alencar ; MACHADO, A. M. V. ; MACHADO, A. M. V. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; GAZZINELLI, R. T. ; RODRIGUES, M. M. . Subdominant/Cryptic CD8 T Cell Epitopes Contribute to Resistance against Experimental Infection with a Human Protozoan Parasite. *Plos One*^{JCR}, v. 6, p. e2011-e2011, 2011.
10. Correia-Silva, JF ; **Bruna-Romero, O** ; Resende, RG ; Miranda, LPM ; Oliveira, FE ; Costa, FO ; Xavier, SG ; Figueiredo-Neves, SP ; Almeida, HC ; Bittencourt, H ; Gomez, RS . Saliva as a source of HCMV DNA in allogeneic stem cell transplantation patients. *Oral Diseases*^{JCR}, v. 16, p. 210-216, 2010.
11. Machado, Alexandre V. ; Caetano, Bráulia C. ; Barbosa, Rafael P. ; Salgado, Ana Paula C. ; Rabelo, Renata H. ; Garcia, Cristiana C. ; **Bruna-Romero, Oscar** ; Escriou, Nicolas ; Gazzinelli, Ricardo T. . Prime and boost immunization with influenza and adenovirus encoding the *Toxoplasma gondii* surface antigen 2 (SAG2) induces strong protective immunity. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, v. 28, p. 3247-3256, 2010.

12. Vieira, Flaviana T. ; de Lima, Geraldo M. ; Maia, José R. da S. ; Speziali, Nivaldo L. ; Ardisson, José D. ; Rodrigues, Leonardo ; Correa Junior, Ary ; **Romero, Oscar B.** . Synthesis, characterization and biocidal activity of new organotin complexes of 2-(3-oxocyclohex-1-enyl)benzoic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry*^{JCR}, v. 45, p. 883-889, 2010.
13. Braga, Renato R.R. ; Carvalho, Maria Auxiliadora R. ; **Bruña-Romero, Oscar** ; Teixeira, Rodrigo E. ; Costa, José Eustáquio ; Mendes, Edilberto N. ; Farias, Luiz M. ; Magalhães, Paula P. . Quantification of five putative periodontal pathogens in female patients with and without chronic periodontitis by real-time polymerase chain reaction. *Anaerobe (London)*^{JCR}, v. 16, p. 234-239, 2010.
14. da Silveira, Kátia ; Pompermayer Bosco, Kênia ; Diniz, Lúcio ; CARMONA, AK ; Carmona, Adriana ; Cassali, Giovanni ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; de Sousa, Lirlândia ; Teixeira, Mauro ; dos Santos, Robson ; Simões e Silva, Ana ; Vieira, Maria A. . ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis in renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Clinical Science (1979)*^{JCR}, v. 119, p. 385-394, 2010.
15. Teixeira, Kádima N. ; Oliveira, Jamil S. ; Drabowski, Bruna ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; SANTOS, A.M .C. ; SANTOS, A.M .C. ; Santoro, Marcelo M. . Analysis of the oxidase activity induced by CCl₄ and H₂O₂ in different recombinant myoglobins. *International Journal of Biological Macromolecules*^{JCR}, v. 47, p. 276-282, 2010.
16. Alves, Cíntia F. ; de Amorim, Izabela F.G. ; Moura, Eliane P. ; Ribeiro, Raul R. ; Alves, Cibele F. ; Michalick, Marilene S. ; Kalapothakis, Evanguedes ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; Tafuri, Wagner L. ; Teixeira, Mauro M. . Expression of IFN- γ , TNF- α , IL-10 and TGF- β in lymph nodes associates with parasite load and clinical form of disease in dogs naturally infected with Leishmania (Leishmania) chagasi. *Veterinary Immunology and Immunopathology*^{JCR}, v. 128, p. 349-358, 2009.
17. de Alencar, B. C. G. ; Persechini, P. M. ; Haolla, F. A. ; de Oliveira, G. ; Silverio, J. C. ; Lannes-Vieira, J. ; Machado, A. V. ; Gazzinelli, R. T. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; Rodrigues, M. M. . Perforin and Gamma Interferon Expression Are Required for CD4+ and CD8+ T-Cell-Dependent Protective Immunity against a Human Parasite, Trypanosoma cruzi, Elicited by Heterologous Plasmid DNA Prime-Recombinant Adenovirus 5 Boost Vaccination. *Infection and Immunity (Print)*^{JCR}, v. 77, p. 4383-4395, 2009.
18. Haolla, Filipe A. ; CLASER, Carla ; de Alencar, Bruna C.G. ; Tzelepis, Fanny ; de Vasconcelos, José Ronnie ; de Oliveira, Gabriel ; Silvério, Jaline C. ; Machado, Alexandre V. ; Lannes-Vieira, Joseli ; **Bruna-Romero, Oscar** ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes ; Dos Santos RR ; Soares MB ; RODRIGUES, Mauricio Martins . Strain-specific protective immunity following vaccination against experimental Trypanosoma cruzi infection. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, v. 27, p. 5644-5653, 2009.
19. Bueno, Lilian Lacerda ; Morais, Cristiane Guimarães ; da Silva Soares, Irene ; Bouillet, Leoneide Erica Maduro ; **Bruna-Romero, Oscar** ; Fontes, Cor Jesus ; Fujiwara, Ricardo Toshio ; BRAGA, Érika Martins . Plasmodium vivax recombinant vaccine candidate AMA-1 plays an important role in adaptive immune response eliciting differentiation of dendritic cells. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, v. 27, p. 5581-5588, 2009.
20. MACEDO, G. C. ; MAGNANI, D. M. ; CARVALHO, N. B. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes ; OLIVEIRA, Sergio Costa . Central role of MyD88-dependent dendritic cell maturation and proinflammatory cytokine production to control Brucella abortus infection. *The Journal of Immunology (1950)*^{JCR}, v. 15, p. 1080-1087, 2008.
21. TZELEPIS, F. ; ALENCAR, B. C. G. ; PENIDO, M. L. O. ; CLASER, Carla ; MACHADO, Alexandre Vieira ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes ; RODRIGUES, Mauricio Martins . Infection with Trypanosoma cruzi restricts the repertoire of parasite specific-CD8+ T cells leading to immunodominance. *Journal of Immunology (Baltimore)*^{JCR}, v. 180, p. 1737-1748, 2008.
22. RESENDE, D ; CAETANO, B ; DUTRA, M ; PENIDO, M ; ABRANTES, C ; VERLY, R ; RESENDE, J ; PILOVELOSO, D ; REZENDE, S ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; FERNANDES, A. P. ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes . Epitope mapping and protective immunity elicited by adenovirus expressing the Leishmania amastigote specific A2 antigen: Correlation with IFN- γ and cytolytic activity by CD8+ T cells. *Vaccine (Guildford)*^{JCR}, v. 26, p. 4585-4593, 2008.

23. TZELEPIS, ; ALENCAR, B. ; PENIDO, M. L. ; CLASER, C. ; MACHADO, A. M. V. ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; GAZZINELLI, R. T. ; RODRIGUES, M. M. . Infection with Trypanosoma cruzi restricts the repertoire of parasite-specific CD8+ T cells leading to immunodominance.. Journal of Immunology (Baltimore)^{JCR}, v. 180, p. 1737-1748, 2008.

24. HERNANDEZ, E ; LEITE, M.F. ; GUERRA, M.T. ; KRUGLOV, E A ; **BRUNA-ROMERO, O.** ; RODRIGUES, M A ; GOMES, D A ; GIORDANO, F J ; DRANOFF, J A ; NATHANSON, M H . The spatial distribution of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor isoforms shapes Ca²⁺ waves.. The Journal of Biological Chemistry^{JCR}, v. 30, p. 10057-10067, 2007.

25. DE ANDRADE, B. P. ; GAZZINELLI, Ricardo Tostes ; DEL VAL, M. ; **BRUNA-ROMERO, O.** . Protective immunization against murine cytomegalovirus (MCMV) infection using adenoviruses and poxviruses expressing hepatitis B virus chimeras.. International Microbiology^{JCR}, v. 10, p. 261-269, 2007.

DESARROLLO DE NUEVOS CONOCIMIENTOS Y TECNOLOGÍAS (últimos 5 años)

Depósitos de patente internacionales

1. (WO 2010/127420) GENETICALLY MODIFIED SEQUENCES ENCODING PLASMODIUM VIVAX ANTIGENS
11.11.2010 C12N 15/86 PCT/BR2009/000130 UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
2. (WO 2009/089605) RECOMBINANT VIRAL VECTORS AND VACCINE COMPOSITION FOR LEISHMANIASIS
23.07.2009 A61K 39/008 PCT/BR2009/000014 UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS-UFMG
3. (WO 2009/079731) VACCINE COMPRISING TOXOPLASMA GONDII SURFACE PROTEINS
02.07.2009 A61K 39/002 PCT/BR2008/000398 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
4. (WO 2007/051271) CONSTRUCTION OF RECOMBINANT ADENOVIRUS WITH GENES THAT CODIFY FOR SAG1, SAG2 AND SAG3
10.05.2007 C12N 15/30 PCT/BR2006/000241 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ

Depósitos de patente nacionales

- 1) **Ricardo Tostes Gazzinelli, Mauricio Martins Rodrigues, Oscar Bruna Romero, Alexandre de Magalhaes Vieira Machado.** Sequências geneticamente modificadas dos antígenos TS e ASP-2 de Trypanosoma cruzi, constructos genéticos que contem TS ou ASP-2 e denovirus geneticamente modificados que codificam TS ou ASP-2. Numero do Protocolo: 014070004258; Deposito: 15/06/2007.
- 2) **Oscar Bruna Romero, Ricardo Tostes Gazzinelli, Marisa Cristina da Fonseca, Cristiana Ferreira Alves De Brito.** Seqüência geneticamente modificada do antígeno DBP de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante DBP e Adenovirus geneticamente modificado que expressa o antígeno DBP recombinante - PA . Numero do Pedido: 014070007937; Deposito: 26/10/2007.
- 3) **Oscar Bruna Romero, Flavio da Fonseca Guimaraes, Ricardo Tostes Gazzinelli, Cristina Lima Carrara.**Seqüência geneticamente modificada do antígeno CS de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante CS e virus geneticamente modificados que expressam o antígeno CS recombinante. Numero do Protocolo: 014070007938; Deposito: 26/10/2007.
- 4) **Oscar Bruna Romero, Ricardo Tostes Gazzinelli, Marisa Cristina da Fonseca, Cristiana Ferreira Alves De Brito.**Seqüência geneticamente modificada do antígeno DBP de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante DBP e Adenovirus geneticamente modificado que expressa o antígeno DBP recombinante - AM. Numero do Protocolo: 014070007939; Deposito: 26/10/2007.
- 5) **Oscar Bruna Romero, Ricardo Tostes Gazzinelli, Leoneide Erica Maduro Bouillet, Mauricio Martins Rodrigues.** Seqüência geneticamente modificada do antígeno MSP-1 de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante MSP-1 e Adenovirus geneticamente modificado que expressa o antígeno MSP-1 recombinante. Numero do Protocolo: 014070007940; Deposito: 26/10/2007.

- 6) **Oscar Bruna Romero, Ricardo Tostes Gazzinelli, Leoneide Erica Maduro Bouillet, Irene Soares.** Seqüência genéticamente modificada do antígeno AMA-1 de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante AMA-1 e Adenovirus genéticamente modificado que expressa o antígeno AMA-1 recombinante. Numero do Protocolo: 014070007941; Deposito: 26/10/2007.
- 7) **Oscar Bruna Romero, Ricardo Tostes Gazzinelli, Marisa Cristina da Fonseca, Cristiana Ferreira Alves De Brito.** Seqüência genéticamente modificada do antígeno DBP de *Plasmodium vivax*, proteína recombinante DBP e Adenovirus genéticamente modificado que expressa o antígeno DBP recombinante - MT. Numero do Protocolo: 014070007942; Deposito: 26/10/2007.
- 8) **Ana Paula Fernandes, Flávio Guimarães da Fonseca, Oscar Bruna Romero, Miriam Santos Dutra, Daniela de Melo Resende, Ricardo Tostes Gazzinelli.** Vetores virais recombinantes, composição vacinal para leishmaniose e método de vacinação para leishmaniose. Numero do Protocolo: 014080000277; Deposito: 17/01/2008.
- 9) **Oscar Bruña-Romero, Bráulia Costa Caetano e Ricardo Tostes Gazzinelli.** Adenovirus recombinantes, processo de construção de adenovirus recombinantes, composição de vacina contra toxoplasmose; e método de imunização contra infecções causadas pelo parasita *T. gondii*. Numero do Deposito: PI0504782-0; Deposito: 01/11/05
- 10) **Ricardo Tostes Gazzinelli, Rafael Polidoro Alves Barbosa, Bráulia Costa Caetano, Alexandre de Magalhães Vieira Machado, Flávio da Fonseca Guimarães, Érica Araújo Mendes.** Utilização de vírus influenza recombinantes e vírus vaccinia ankara modificado (MVA) com genes que codificam para as proteínas de superfície SAG1 e SAG2 do *Toxoplasma gondii* como vacinas contra toxoplasmose. Numero de Protocolo: 020070182162; Deposito: 21/12/07.

DIFUSIÓN DE CONOCIMIENTOS Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍAS (últimos 5 años)

Describir las actividades de difusión de conocimientos generados y de transferencia de tecnología

ANTECEDENTES DE COOPERACIÓN PREVIA CON LAS INSTITUCIONES EXTRANJERAS

Describir, si existen, los antecedentes de cooperación previa entre las instituciones participantes.

.2000-2001. CARACTERIZACION DE HANTAVIRUS Y ARENAVIRUS EN SUS RESERVORIOS NATURALES EN URUGUAY. Investigadores principales: Mario Lozano (Univ. de Quilmes), Juan Arbiza y Mario Clara (Univ. de la Republica), Silvana Levis (Inst. Nacional de Enfermedades virales Humanas "Dr. J.I.Maiztegui). Subvencionado por OPS/RELAB.

. El Prof. Oscar Bruña Romero ha participado como docente invitado de diversos cursos de posgrado dictados en el país, organizados por la Sección Virología de la Facultad de Ciencias.

GM
7.

ANTECEDENTES FINANCIEROS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Explicitar fuentes de financiamiento del proyecto (nacionales, internacionales o de otras instituciones)

| FUENTE DE FINANCIAMIENTO | Monto | Nº de Proyecto | Año de inicio | Año de termino |
|--------------------------|-------|----------------|---------------|----------------|
| NO | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

OBSERVACIONES:

ACTIVIDADES A FINANCIAR

ANTECEDENTES DEL PROYECTO. OBJETIVOS (objetivo general y objetivos específicos)

ANTECEDENTES

Las tres enfermedades escogidas para el desarrollo de la investigación son de extrema importancia social y económica de los países involucrados en este proyecto de colaboración (Brasil, Argentina y Uruguay). La malaria y el dengue son dos enfermedades infecciosas típicas de las zonas tropicales y subtropicales, que pueden evolucionar a la muerte en los casos más graves y son, en todo caso, una enorme carga económica y social para las zonas endémicas o epidémicas afectadas cada año (con cientos de miles de casos conjuntos en estas áreas). En el caso de la hepatitis E es una enfermedad de cobertura mundial, y se estima que más de 2,3 billones de personas están infectadas en todo el mundo, un 98% de ellos en forma silenciosa (síntomas mínimos y manifestaciones patológicas, pero con tasas de infección elevadas). En Sudamérica, se han asociado casos autóctonos de hepatitis aguda a infección por HEV en Argentina, Brazil, Uruguay y Bolivia. Aunque el cuadro clínico es de una severidad leve a moderada y en general autolimitado, se han descrito tasas de mortalidad de hasta un 4 y 20% en población general y mujeres embarazadas, respectivamente. Para todas estas enfermedades la vacunación representaría la medida de salud pública más eficiente para su control.

La metodología propuesta para el desarrollo de la plataforma vacunal está basada en el uso de la proteína Z del virus Junin (JUNV, arenavirus causante de la fiebre hemorrágica Argentina) para conducir a las proteínas de los patógenos mencionados hasta las células presentadoras de antígeno del sistema inmune del huésped. La proteína Z, incluso en ausencia de cualquier otra proteína viral, posee la capacidad de auto-brotar fuera de las células donde se encuentra, generando vesículas pseudovirales (VLPs) que pueden ser utilizadas como portadoras de antígenos expresados en fusión con Z.

Los animales serán vacunados con los tres tipos de VLPs generados (dengue / malaria / HEV) y la respuesta inmune generada será probada en diferentes formas (ensayos de respuesta inmune humoral y celular -proliferativa y citotóxica-).

Este sistema biotecnológico será el primero de esta clase desarrollado íntegramente en América del Sur, lo que permitiría el futuro diseño de una plataforma de producción universal de vacunas de origen (y control) regional.

Es importante mencionar que los grupos de trabajo que participan tienen experiencia y capacidad para desarrollar el plan de trabajo propuesto, siendo sus conocimientos y habilidades complementarias, lo que permitirá establecer una red de cooperación internacional con transferencia de tecnología y conocimiento. Esto también permitirá la formación de recursos humanos internacionales para la investigación en los campos de la biotecnología y la inmunología.

El grupo de investigación del Dr. Bruna Romero (Brasil) lleva dos décadas desarrollando estrategias de vacunación contra enfermedades infecciosas parasitarias y virales. Estas estrategias incluyen el uso de virus recombinantes (adenovirus, poxvirus y virus influenza) así como antígenos purificados que generan partículas tipo virales (VLPs) o elementos similares con estas partículas. En 2012 finalizaron el primer ensayo pre-clínico de vacuna antimalárica realizado con virus y proteínas recombinantes en América Latina, mostrando la inmunogenicidad de las formulaciones así como la capacidad protectora (parcial) contra la enfermedad. Este grupo tiene experiencia en el uso de una VLP, con la proteína de core del virus de la hepatitis B (HBcAg), y tiene demostrada una alta eficacia en la inmunización contra la malaria y el dengue usando los mismos antígenos propuestos para este proyecto.

El grupo de investigación del Dr. Juan Arbiza (Uruguay) posee una extensa experiencia en virología y se encuentra abocado al desarrollo de soluciones para la inmunoprofilaxis de la infección por HEV, en particular contra las variantes presentes en nuestra región geográfica.

En este contexto, estamos proponiendo generar alternativas que en un futuro puedan ser aplicadas al mejoramiento de las opciones vacunales experimentales que se encuentran en desarrollo en nuestros grupos. Para ello, proponemos incorporar un nuevo modelo de distribución y presentación al sistema inmune de antígenos de *Plasmodium vivax*, del virus del Dengue y del HEV, basado en el uso de la proteína Z del virus Junin (JUNV) utilizando una metodología desarrollada en el laboratorio del Dr. Lozano (Argentina).

La proteína más pequeña codificada por los arenavirus, es denominada Z. Se ha sugerido que la proteína Z, posee funciones regulatorias asociadas a la interacción con diferentes proteínas del huésped (Kentsis *et al.*, 2001; López *et al.*, 2001; Campbell *et al.*, 2000; Borden *et al.*, 1998; Garcin *et al.*, 1993). Sin embargo, la función que aparece como primordial para esta proteína es la que se corresponde con la función de las proteínas de matriz presentes en los ribovirus de polaridad negativa y en los retrovirus. Estas proteínas de matriz contienen dominios denominados tardíos (Freed, 2002) que están muy conservados y se ha demostrado que participan en el proceso de brotación (Mebatsion *et al.*, 1996) por medio de la interacción con proteínas celulares. Muchas de estas proteínas celulares cumplen funciones en el proceso de tránsito vesicular. Aparentemente, los dominios tardíos actúan como unidades dominios tardíos, tal como se demostró con la proteína gag de VIH (Parent *et al.*, 1995). Se han definido varias secuencias conservadas presentes dentro de estos dominios tardíos: P(TS)AP, PPxY, y LYPx_nLxxL (Lee *et al.*, 2007; Martín Serrano *et al.*, 2004; Pornillos *et al.*, 2002), donde x indica cualquier aminoácido, y x_n es cualquier secuencia que contiene entre 1 a 3 residuos. El motivo PTAP presente en la proteína de matriz

cm.
F

del virus Ebola (VP40) o en la proteína Gag de VIH, puede interactuar con la proteína Tsg101 (*tumor susceptibility gene 101*), un componente de la maquinaria celular de direccionamiento proteico vacuolar (Martín Serrano *et al.*, 2001). En los arenavirus, Pérez *et al.*, (2003) sugieren que la proteína Z interactuaría con el sistema ESCRT (*endosomal sorting complexes required for transport*), que constituye la red proteica citoplasmática del camino de los cuerpos multivesiculares en estos sistemas celulares, actuando como la principal fuerza impulsora en el proceso de brotación viral. Otros laboratorios realizaron estudios comparativos de brotación viral empleando las proteínas Z de los virus Junín y Tacaribe, pudiendo observarse que la capacidad de la primera de estas proteínas resultó ser 40 % superior a la observada para la segunda bajo las mismas condiciones, la cual se ve incrementada únicamente con el agregado de la nucleoproteína viral (Groseth *et al.*, 2010).

El grupo del Dr. Mario Lozano (Argentina), desarrolló en los últimos años un sistema para la generación de VLPs basado en la proteína Z del virus Junín. Estas VLPs son secretadas por las células en las que se expresa la proteína Z y si la proteína está fusionada con otro antígeno, este antígeno también se incluye en las VLPs. Estas VLPs estimulan la respuesta inmune contra el antígeno fusionado a Z (Borio *et al.*, 2012). En la actualidad se está trabajando con Z fusionada a péptidos de los virus del sarampión y de rotavirus, para generar alternativas vacunales.

RESULTADOS PRELIMINARES Y APORTES DEL GRUPO AL ESTUDIO DEL PROBLEMA EN CUESTIÓN

Expresión de la proteína Z del virus Junín. En el laboratorio del grupo argentino, se ha ensayado la expresión y purificación de la proteína Z del virus Junín (obtenida de las cepas MC2, Candid#1 o XJ#44) en distintos sistemas de expresión (Goñi *et al.*, 2010, en consideración). En primer lugar se obtuvieron dos proteínas recombinantes: Z fusionada a la proteína glutatión-S-Transferasa (GST-Z) y Z fusionada a la proteína Tiorredoxina y a un His-tag en su extremo C-terminal (Tio-Z-V5-His), que fueron expresadas en un contexto bacteriano. Estas proteínas fueron separadas de sus respectivos péptidos de fusión, luego de una reacción de proteólisis con proteasas específicas y la proteína Z sin agregados pudo ser purificada utilizando diferentes metodologías. Por otro lado, se obtuvieron virus brotantes de un baculovirus (AcMNPV) recombinante, conteniendo el ORF de la proteína Z fusionada a un His-Tag en su extremo N-Terminal (His-Z). Esta construcción se utilizó para la expresión de Z en un contexto eucariótico de células de insecto Sf9. Finalmente, se expresó la proteína Z fusionada a una variante de la proteína verde fluorescente (Z-EGFP) en un contexto de células de mamífero.

Producción de Suero policlonal anti-Z. Utilizando la proteína Tio-Z-V5-His, purificada, se inocularon conejos hembra raza Albino Neo Zelandés para la producción de anticuerpos. Una vez sangrados los conejos, se purificaron los anticuerpos del isotipo G, y estos anticuerpos purificados fueron utilizados en los posteriores ensayos inmunológicos o de *Western Blot*. Para la determinación del título del suero policlonal se diseñó un enzimo-inmuno-ensayo (EIE).

La expresión de Z-EGFP induce la producción de VLP's. Fue posible evidenciar la expresión de la proteína recombinante Z-EGFP por microscopia de Fluorescencia. Experimentos de expresión en células 293T transfectadas con el plásmido que contiene el ORF de Z fusionado a la proteína verde fluorescente (pZ-eGFP), muestran que la mayoría de la proteína Z-EGFP se acumula en la membrana plasmática y el retículo endoplasmático a diferencia de la proteína control EGFP (**Figura 1**). También fue posible detectar parches de Z-EGFP en el citoplasma, ausentes en las muestras control. Para confirmar en detalle la región de la membrana plasmática, las muestras se analizaron por microscopia de fluorescencia confocal (**Figura 2**) y se observó que, si bien ambas proteínas se distribuyen en la región de la membrana plasmática y el retículo endoplasmático, las células que expresan Z-EGFP presentan un gran número de invaginaciones en la superficie de la membrana plasmática, compatible con la formación de vesículas. Para la detección de las VLP's provenientes del cultivo de células 293T transfectadas con pZ-eGFP, se colectó el medio de cultivo y se recuperó el pellet de la ultracentrifugación en colchón de sacarosa. Estas muestras fueron analizadas mediante *Western Blot* (**Figura 3**) y se detectó la proteína Z-EGFP en la monocapa (293T pZ-EGFP) y en el sobrenadante (293T UC pZ-EGFP) de las células transfectadas con el plásmido pZ-eGFP. Para confirmar si la proteína Z-EGFP detectada estaba incluida en una estructura organizada como partículas tipo virales, las muestras del sobrenadante purificado por ultracentrifugación fueron incubadas con un anticuerpo secundario con oro coloidal conjugado y fueron analizadas por microscopia electrónica de transmisión (TEM). En la **figura 4** (paneles A, B y C) se puede observar la presencia de estructuras regulares de aproximadamente 40nm a 150nm, ausentes en la muestra control (panel D), conteniendo en su interior la proteína Z-EGFP.

Además, las muestras del sobrenadante de las células 293T transfectadas con pZ-eGFP purificado por ultracentrifugación, fue tratado con proteinasa K o con proteinasa K junto con Triton X-100 (**Figura 5**). Puede observarse que la proteína Z-EGFP presente en el sobrenadante del cultivo, resulta protegida de la acción de la proteinasa K excepto después de la adición de Triton X-100 que permite la destrucción de la membrana lipídica que la contiene. Aprovechando que la proteína de fusión Z-EGFP tiene propiedades fluorescentes, se confirmó por citometría de flujo (**Figura 6**) la presencia de la esta proteína dentro de

partículas complejas en la fracción del sobrenadante de las células 293T transfectadas con pZ-eGFP. Estos datos demuestran que la expresión solamente de Z-EGFP induce la producción de partículas envueltas que contienen esta proteína en su interior.

Finalmente se ensayó la capacidad de inducir la respuesta inmune en lotes de ratones Balb/C, y las VLPs enteras transportando Z-EGFP fueron significativamente más inmunogénicas que las mismas VLPs desarmadas con Triton X-100 o que la proteína EGFP sólo. Parte de estos resultados fueron publicados (Goñi, et al., 2010) y otros están en proceso de publicación (Borio, et al. 2012).

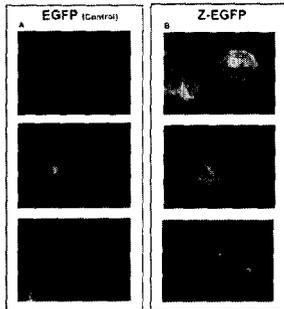


Fig.1

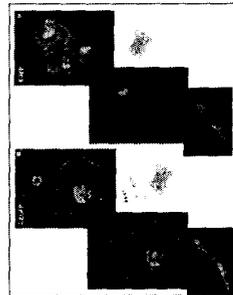


Fig.2

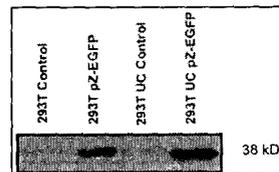


Fig.3

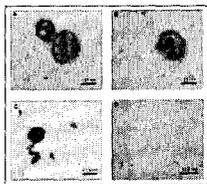


Fig.4

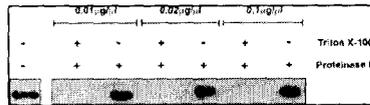


Fig. 5

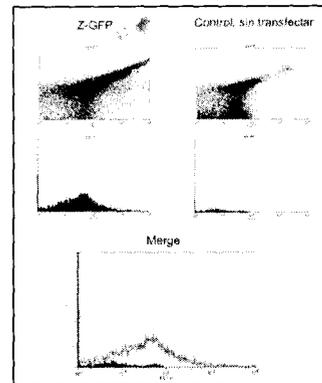


Fig. 6

OBJETIVOS GENERALES

Objetivo General: Generación de una plataforma para el desarrollo de vacunas basadas en las propiedades de auto-brotación de la proteína Z virus Junin (JUNV) y su aplicación para el desarrollo de vacunas contra el dengue, la malaria y la hepatitis E.

Impacto: El presente proyecto propone el desarrollo de un sistema de vehiculización y presentación de antígenos al sistema inmune a fin de verificar la posibilidad de utilizar este sistema como una plataforma para el desarrollo de nuevas vacunas. Para el desarrollo de esta plataforma, se utilizarán tres proteínas inmunogénicas (o epitopes de las mismas) de patógenos humanos, *Plasmodium vivax* (parásito de la malaria más frecuente en Brasil), y de los virus del Dengue y de la Hepatitis E.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

GM

OBJ 1. Generación de plásmidos capaces de expresar la proteína Z del virus Junin fusionada con la proteína del circumsporozoito (CS) de *Plasmodium vivax*, con la proteína E del virus del Dengue, o con la proteína ORF2 del virus de la Hepatitis E, que permitan la producción de vesículas pseudovirales (partículas de tipo viral o VLP) que contienen estos antígenos en el interior.

OBJ 2. Evaluación de la expresión de las proteínas de fusión JUNV-Z/Antígenos y producción de VLPs en sistemas eucarióticos in vitro.

OBJ 3. Purificación y caracterización de las VLPs.

OBJ 4. Inmunización de los animales.

OBJ 5. Evaluación de la respuesta inmune humoral inducida por los candidatos vacunales recombinantes.

OBJ 6. Evaluación de la respuesta inmune celular inducida por los candidatos vacunales recombinantes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las vesículas brotantes generadas asociando la proteína Z del virus Junin con otras proteínas heterólogas son útiles para presentar antígenos y generar respuesta inmune contra ellos. Este sistema podría generalizarse para otras proteínas y podría utilizarse como plataforma genérica de presentación de antígenos para provocar una respuesta inmune específica contra los mismos.

METODOLOGÍA. PLAN DE TRABAJO. PRINCIPALES REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONSTRUCCION DE LA HIPOTESIS y JUSTIFICACION GENERAL DE LA METODOLOGIA DE TRABAJO

Las macromoléculas particuladas, y entre ellos especialmente las pseudopartículas virales (viral-like particles o VLPs), son muy eficientes en la presentación de antígenos al sistema inmune. La expresión de la proteína Z del virus Junín es una herramienta interesante para producir VLPs conteniendo otros antígenos fusionados a ella. En este trabajo, proponemos construir 4 proteínas de fusión (Z-DENV-E1, Z-DENV-E2, Z-ORF2HEV y Z-Pv-CSB) o sus variantes conteniendo solo algunos epitopes seleccionados, e intentaremos inducir inmunidad humoral y celular contra Dengue, HEV y Malaria en los modelos animales correspondientes, con los que tenemos experiencia previa. Resumiendo, se propone el diseño de un sistema biotecnológico que aproveche la capacidad de la proteína Z del virus Junín, con el objetivo de generar un sistema de vehiculización y presentación de antígenos que permitiría encarar en el futuro el diseño de plataformas de producción de vacunas. Los resultados del proyecto incluirán no solo nuevos conocimientos científicos avanzados, en el área de desarrollo de vacunas, como también un número importante de recursos humanos formados en las áreas de Inmunología y Biotecnología y, tan importante como esto, el establecimiento de una red de colaboración internacional, con intercambio de conocimientos e investigadores entre Argentina, Brasil y Uruguay.

En definitiva, la conjunción de las habilidades y experiencia previa de los grupos participantes, condujo a la propuesta de este proyecto de investigación por considerar que el mismo puede ser un medio para (i) establecer una red internacional de investigación y desarrollo tecnológico innovador en los países involucrados y (ii) para obtener resultados más relevantes de los que cada grupo podría obtener individualmente.

TIPO DE DISEÑO DE INVESTIGACION Y MÉTODOS

1. Generación de las construcciones plasmídicas que permitan generar los inmunógenos recombinantes

Con el objetivo de generar VLP's que contengan los antígenos de los patógenos, se construirán plásmidos con la capacidad de expresión de los antígenos completos, o parte de ellos, de los organismos siguientes: (i) *Plasmodium vivax* (proteína CS), (ii) virus Dengue (proteína E), y (iii) Hepatitis E (proteína ORF2), fusionados a la proteína Z del virus Junín. Los plásmidos contendrán todas las secuencias reguladoras necesarias para expresar los polipéptidos en el contexto de las células eucariotas.

Las secuencias que codifican cada antígeno serán obtenidas de diversas fuentes tal como se describe a continuación:

Proteína CS de Plasmodium vivax: El origen de las secuencias es un gen sintético de la compañía Entelechon (Alemania) que tiene codones optimizados tanto para las secuencias repetitivas (epitopes B) existentes en la mitad de la proteína, como para los principales epitopes T descritos en la bibliografía para esta proteína, unidos por secuencias aminoacídicas que facilitan el procesamiento por las proteasas del retículo endoplasmático o por los proteasomas (secuencias de aminoácidos AAY).

Proteína E del virus del dengue (DENV): las secuencias correspondientes con dos epitopes neutralizantes, conservados en los 4 serotipos de DENV, no expuestos, y definidos por la bioinformática estructural, fueron sintetizados por la compañía Genescript (China) y clonados en la secuencia codificante de una VLP del virus Hepatitis B (plásmido pHbAg-E1 / 2), desde donde pueden ser extraídos por digestión enzimática simple con enzimas de restricción.

Proteína ORF2 del virus de la hepatitis E (HEV). Las secuencias correspondientes con la proteína ORF2 completa del genotipo 3 (el más prevalente en América del Sur) del virus o con algunos de sus dominios inmunogénicos, serán amplificadas por RT-PCR a partir de muestras de suero de pacientes pertenecientes al banco de muestras del Laboratorio de Virología de la Universidad de República (Montevideo, Uruguay). Los cebadores utilizados poseerán secuencias para las enzimas XbaI y HincII, que permitirán el clonado directo de las secuencias de HEV manteniendo el marco de lectura abierto iniciado en la proteína Z virus Junín.

2. Evaluación de la producción de proteínas recombinantes y VLPs.

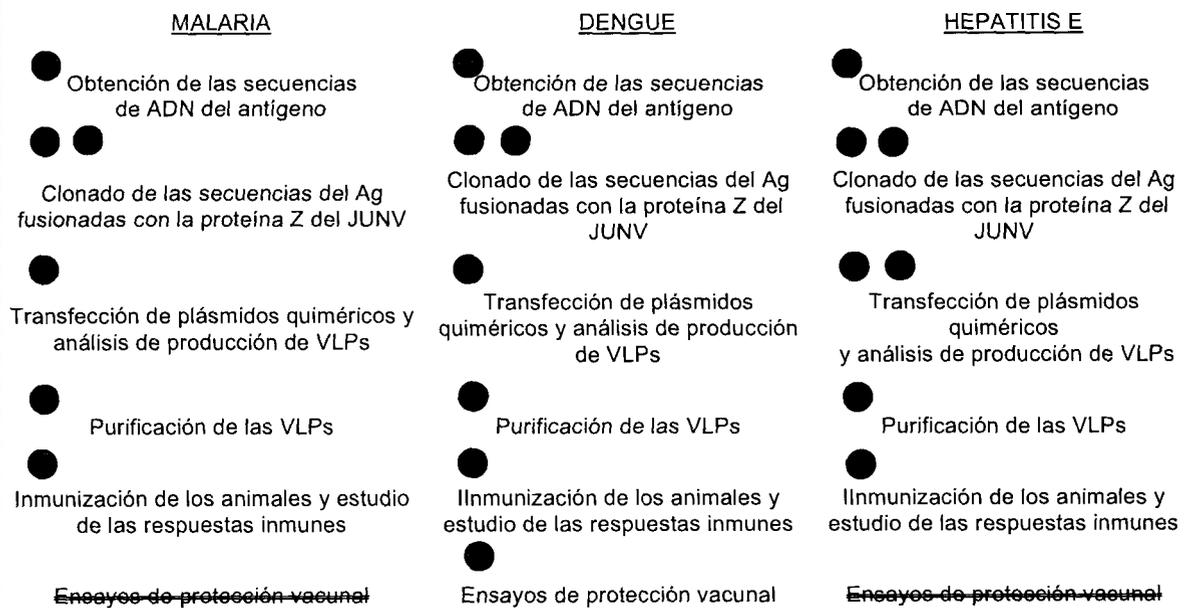
Se realizarán ensayos de transfección transitorios con cada plásmido recombinante y con combinaciones de los mismos en sistemas celulares de mamíferos. Para evaluar la expresión de cada proteína se realizarán ensayos inmunológicos (*western blot*, ELISA, y/o inmunofluorescencia). Se utilizarán sueros policlonales de animales como fuente de anticuerpos específicos contra cada uno de los diferentes antígenos. Estos sueros están disponibles en los laboratorios que participan en esta red de colaboración.

3. Purificación de las VLPs basadas en la proteína Z JUNV.

Después de la identificación de las vesículas pseudovirales conteniendo las moléculas quiméricas antígeno/proteínaZ, éstas serán purificadas a partir de los sobrenadantes de células 293T transfectadas mediante técnicas convencionales con liposomas que contienen los plásmidos construidos (equivalentes al que se muestra en la figura más abajo en los cuales la proteína EGFP será substituida por el antígeno correspondiente). Las vesículas pseudovirales, serán analizadas por microscopía electrónica, citometría de flujo y ensayos de protección a proteasas (por ejemplo, proteinasa K), después de su purificación por

GM.
T

DIAGRAMA DE FLUJO Y ESQUEMA DE INTEGRACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES LABORATORIOS



Universidad Federal de Santa Catarina (Brasil)
Universidad Nacional de Quilmes (Argentina)
 Universidad de la República (Uruguay)

REFERENCIAS

- Borden KL, Campbell Dwyer EJ & Salvato MS. 1998. An arenavirus RING (zinc-binding) protein binds the oncoprotein promyelocyte leukemia protein (PML) and relocates PML nuclear bodies to the cytoplasm. *J Virol.* **72**:758-66.
- Borio, CS, Bilen, MF, Argüelles, MH, Goñi, SE, Iserte, JA, Glikmann, G & Lozano, ME. 2012. Antigen vehiculization particles based on the Z protein of Junin Virus. aceptado con correcciones menores en BMC Biotechnology.
- Campbell Dwyer EJ, Lai H, MacDonald RC, Salvato MS & Borden KLB. 2000. The lymphocytic choriomeningitis virus RING protein Z associates with eukaryotic initiation factor 4E and selectively represses translation in a RING-dependent manner. *J Virol* **74**:3293-3300.
- Freed EO. 2002. Viral late domains. *J Virol.* **76**:4679-87. Review.
- Garcín D, RoCHAT S & Kolakofsky DJ. 1993. The Tacaribe arenavirus small zinc finger protein is required for both mRNA synthesis and genome replication. *Virology* **67**:807-812.
- Goñi SE, Borio CS, Romano FB, Rota RP, Pilloff MG, Iserte JA, Tortorici MA, Stephan BI, Bilen MF, Ghiringhelli PD & Lozano ME. 2010. Expression and purification of Z protein from Junin virus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. **2010**, Article ID 970491. doi:10.1155/2010/970491
- Groseth *et al.* 2010. Efficient budding of the Tacaribe virus matrix protein z requires the nucleoprotein. *J Virol.* **84**:3603-11.

GM.

Kentsis *et al.* 2001. The RING domains of the promyelocytic leukemia protein PML and the arenaviral protein Z repress translation by directly inhibiting translation initiation factor eIF4E. *J Mol Biol.* **312**:609-23.

Lee *et al.* 2007. Structural basis for viral late-domain binding to Alix. *Nat Struct Mol Biol.* **14**:194-9.

López N, Jácamo R & Franze-Fernández MT. 2001. Transcription and RNA replication of Tacaribe virus genome and antigenome analogs require N and L proteins: Z protein is an inhibitor of these processes. *J Virol.* **75**, 12241-51.

Martin Serrano J, Zang T & Bieniasz PD. 2001. HIV -1 and Ebola virus encode small peptide motifs that recruit Tsg101 to sites of particle assembly to facilitate egress. *Nature Med.* **7**,1313-1319.

Martin Serrano *et al.* 2004. Context-Dependent effects of L domains and ubiquitination on viral budding. *J Virol*, **78**: 5554-5563.

Mebatsion T, Konig M & Conzelmann KK. 1996. Budding of rabies virus particles in the absence of the spike glycoprotein. *Cell.* **84**:941-51.

Parent *et al.* 1995. Positionally independent and exchangeable late budding functions of the Rous sarcoma virus and human immunodeficiency virus Gag proteins. *J Virol.* **69**:5455-60.

Pérez M, Craven RC & de la Torre JC. 2003. The small RING finger protein Z drives arenavirus budding: implications for antiviral strategies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**:12978-12983.

Pornillos O, Alam SL, Davis DR & Sundquist WI. 2002. Structure of the Tsg101 UEV domain in complex with the PTAP motif of the HIV-1 p6 protein. *Nat Struct Biol.* **9**:812-7.

RESULTADOS ESPERADOS

Productos. Tres candidatos vacunales (MAL-JUNVLPs, DENV-JUNVLPs y HEV- JUNVLPs) capaces de inducir la respuesta inmune humoral y / o celular contra el patógeno correspondiente en los ratones inmunizados.

Formación de una red de colaboración en investigación e innovación tecnológica. Establecer una red de colaboración internacional de investigación en tres países vecinos con el intercambio de investigadores y estudiantes, buscando sinergias innovadoras que beneficien a todas las partes involucradas, así como a sus países de origen.

Formación de recursos humanos. Capacitación de al menos 3 masters y 3 doctores con formación en biotecnología de avanzada, Microbiología e Inmunología, que presentarán sus trabajos en congresos nacionales e internacionales y, eventualmente, presentar patentes para los productos resultantes de la investigación desarrollada.

Es importante mencionar que el grupo de investigación brasileño tiene una amplia experiencia en solicitudes de patentes y protección de la propiedad intelectual, y hasta el momento han sido depositadas 14 patentes en los últimos 7 años, 3 de ellos internacionales (vacuna contra la malaria, la leishmaniasis y la toxoplasmosis); todas ellos con técnicas Biotecnológicas. De este modo se espera desarrollar metodologías y/o productos que eventualmente puedan ser patentables y patentadas.

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Describir los mecanismos previstos para la difusión de los resultados esperados.

Lo resultados esperados serán difundidos en diversos congresos y reuniones científicas regionales e internacionales, y en publicaciones en revistas arbitradas de alto impacto en inmunología, virología y biotecnología.

CRONOGRAMA DE LAS ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES PROGRAMADAS | TIEMPO EN TRIMESTRES | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| | AÑO 1 | | | | AÑO 2 | | | |
| | T 1 | T 2 | T 3 | T 4 | T 1 | T 2 | T 3 | T 4 |
| 1. | X | X | X | | | | | |
| 2. | | X | X | | | | | |
| 3. | | | X | X | | | | |
| 4. | | | | X | X | X | | |
| 5. | | | | | | X | X | X |
| 6. | | | | | | X | X | X |

IMPACTO ESPERADO DE LA ACTIVIDAD

Se describirá el impacto esperado del proyecto en la generación de conocimiento científico-tecnológico y formación de recursos humanos

GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO CIENTÍFICO-TECNOLÓGICO

Describir el aporte del proyecto a la generación de conocimiento científico - tecnológico

Impacto sobre el sector socio-económico y/o sector productivo

En trabajos previos hemos demostrado que proteínas heterólogas fusionadas con Z pueden exportarse de la célula que expresa la proteína de fusión y conformar vesículas que las contienen en su interior. Se emplearán de plásmidos ya disponibles en el laboratorio de Argentina, y las secuencias de genes estructurales pertenecientes a patógenos de interés epidemiológico para obtener los plásmidos recombinantes que permitirán la generación de vesículas brotantes que contienen Z fusionada a las proteínas heterólogas. Se pretende así generar vesículas (VLPs) basadas en la expresión de la proteína Z conteniendo los antígenos fusionados a Z, en su interior. Al cabo del primer año se espera contar con clones que expresen las proteínas heterólogas del virus Dengue (E1 y E2), del virus de la hepatitis E (ORF2) y del Plasmodium vivax (CSB) y se optimizará la producción de VLPs que las contengan. Se ensayará también con péptidos seleccionados de los antígenos mencionados. Además, se purificarán y caracterizarán las VLPs producidas. Tal como hemos comprobado en resultados previos con otros antígenos fusionados a Z, se espera que las vesículas, al ser empleadas como inmunógenos induzcan una respuesta inmune contra los antígenos presentados, aún en ausencia de adyuvantes exógenos.

Durante el segundo año, y mediante diversas técnicas, se caracterizarán las respuestas inmunes locales y sistémicas, en busca de los efectores y correlatos de la inmunidad tanto humoral como celular. Por las razones antes expuestas este sistema de generación de VLPs que portan antígenos foráneos, incluso antígenos heterólogos quiméricos, podría convertirse en una plataforma de producción y presentación de antígenos con un uso potencial como modelo vacunal.

Impacto sobre las áreas disciplinares o campos de aplicación

La malaria y el dengue son dos enfermedades infecciosas típicas de áreas tropicales y subtropicales que pueden tener una evolución hacia mortalidad en los peores casos, y en todos los casos suponen una barrera enorme al desarrollo, por representar pérdidas de miles de horas de trabajo/año de hombres y mujeres en edad productiva que habitan las regiones endémicas. La infección por el virus

Gu.
f

de la Hepatitis E (HEV) constituye un gran problema de salud pública y se estima que más de 2.3 billones de personas están infectadas en el mundo. En Sudamérica, se han asociado casos autóctonos de hepatitis aguda a infección por HEV en Argentina, Brazil, Uruguay y Bolivia. Aunque el cuadro clínico es de una severidad leve a moderada y en general autolimitado, se han descrito tasas de mortalidad de hasta un 4 y 20% en población general y mujeres embarazadas, respectivamente. La importancia en la Salud Pública regional de estas enfermedades convierten a estos sistemas en un blanco de preferencia para el desarrollo de vacunas. Las macromoléculas particuladas, y entre ellos especialmente las pseudopartículas virales (viral-like particles o VLPs), son muy eficientes en la presentación de antígenos al sistema inmune. El desarrollo de este proyecto conjuga elementos de las metodologías del DNA recombinante con las más modernas técnicas inmunológicas y contribuirá con el conocimiento en el campo de la producción de vacunas para enfermedades de relevancia epidemiológica, incorporando sistemas de producción todavía no explorados.

Impacto sobre las capacidades institucionales

Este proyecto involucra a dos laboratorios de la UNQ, el LIV, dirigido por la Dra. Glikmann y el LIGBCM-AVEZ, dirigido por el Dr. Lozano. Varias actividades del LIV han consolidado un alto nivel en el manejo de las técnicas inmunológicas y coadyuvan a la propuesta. En particular, la producción y purificación de inmunoglobulinas poli y monoclonales y la marcación con enzimas o fluoróforos o la evaluación de respuestas de modelos vacunales en ratones, nos ha permitido establecer colaboraciones y brindar servicios relacionados a empresas privadas e instituciones públicas. En el grupo del Dr. Mario Lozano (Argentina), se realizan estudios acerca de la biología molecular del virus Junín. En este marco, se han clonado y expresado en sistemas bacterianos o eucariotes (insectos o mamíferos), todas las proteínas virales y se realizaron experimentos funcionales con la proteína Z. En este contexto se desarrolló en los últimos años un sistema para la generación de VLPs basado en la proteína Z del virus Junín. Estas VLPs son secretadas por las células en las que se expresa la proteína Z y si la proteína está fusionada con otro antígeno, este antígeno también se incluye en las VLPs. Estas VLPs estimulan la respuesta inmune contra el antígeno fusionado a Z (Antigen vehiculization particles based on the Z protein of Junin Virus. Borio, Bilen, Argüelles, Goñi, Iserte, Glikmann & Lozano; aceptado con correcciones menores en BMC Biotechnology). El grupo de investigación que propone el proyecto en Brasil (Prof. Bruna Romero / UFSC) lleva dos décadas desarrollando estrategias para la vacunación contra enfermedades infecciosas parasitarias y virales. Estas estrategias han incluido el uso de virus recombinantes (adenovirus, poxvirus y virus influenza), así como antígenos purificados que generan VLPs.

En 2012 finalizaron el primer ensayo pre-clínico de vacuna antimalárica realizado con virus y proteínas recombinantes en América Latina, mostrando la inmunogenicidad de las formulaciones así como la capacidad protectora (parcial) contra la enfermedad. Este grupo tiene experiencia en el uso de una VLP, con la proteína de core del virus de la hepatitis B (HBcAg), y tiene demostrada una alta eficacia en la inmunización contra la malaria y el dengue usando los mismos antígenos propuestos para este proyecto. El grupo de investigación del profesor. Juan Arbiza (Uruguay) tiene una amplia experiencia en virología, e intenta desarrollar soluciones para la inmunoprofilaxis de la infección por virus de la hepatitis E, en particular contra las variantes que existen en nuestra región geográfica. La conjunción de todas estas habilidades y experiencia previa, condujo a la propuesta de este proyecto de investigación por considerar que el mismo puede ser un medio para (i) establecer una red internacional de investigación y desarrollo tecnológico innovador en los países involucrados y (ii) para obtener resultados más relevantes de los que cada grupo podría obtener individualmente.

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS Y CREACION DE NUEVOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Describir si el proyecto y la actividad propuesta contribuyen a la formación de investigadores y técnicos y a la creación de nuevos grupos de investigación

Este proyecto prevee en Uruguay la formación de un estudiante de doctorado y uno de maestría, y de al menos 2 de maestría y doctorado en Brasil.

Asimismo, reforzará y potenciará los estrechos vínculos académicos pre-existentes entre los laboratorios Uruguayo y Argentino, y particularmente con el Brasileño con el cual no existe historia previa de ejecución de proyectos científicos en conjunto pero sí de otro tipo de asociaciones académicas.

9. PRESUPUESTO

| Rubros | Solicitado a CABBIO (Pesos Uruguayos) | Otros aportes (Pesos Uruguayos) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| A PERSONAL: | | |
| 1. RESPONSABLE CIENTÍFICO | | |
| 2. INVESTIGADORES NACIONALES | | |
| Actuales | 205.000 | |
| A contratar | | |
| 3. PERSONAL TÉCNICO DE APOYO | | |
| Actual | | |
| A contratar | | |
| 4. PERSONAL DEL EXTERIOR | | |
| Profesores visitantes | | |
| Consultores extranjeros | | |
| B SERVICIOS TÉCN. Y CONSULT. NAC. | 30.000 | |
| C ADECUACIONES LOCATIVAS | | |
| D EQUIPOS: | | |
| 1. ADQUISICIÓN | 210.000 | |
| 2. MANTENIMIENTO | | |
| 3. ARRENDAMIENTO | | |
| E MATERIAL FUNGIBLE Y NO FUNGIBLE | 200.000 | |
| F DOCUMENTACION Y BIBLIOGRAFÍA | | |
| G CAPACITACIÓN: | | |
| 1. CURSOS CORTOS | | |
| 2. PASANTÍAS | 31.000 | |
| 3. OTROS | | |
| H VIAJES: | | |
| 1. EN EL PAÍS | | |
| 2. AL EXTERIOR | 60.000 | |
| I EVENTOS DE PROMOCIÓN Y DIFUSIÓN | 20.000 | |
| J GASTOS DE VINCUL. A REDES DE INFO. | | |
| K IMPREVISTOS (máx. 5% del total) | | |
| L OTROS (especifique) OVER HEAD UdelaR | 84.000 | |
| TOTAL | 840.000 | 0 |

Justificación de la financiación solicitada.

La magnitud del impacto del proyecto planteado requiere, en nuestro laboratorio, la instalación de equipos apropiados e implica un alto gasto de material fungible. Asimismo, el costo de los servicios técnicos, particularmente referidos a la inmunización de ratones y análisis de la respuesta inmune es también muy alto, y debido a que son necesarias múltiples réplicas de un mismo ensayo, el presupuesto destinado debe ser elevado.

Equipamiento. Con respecto a los equipo a adquirir, se propone comprar una serie de accesorios para potenciar un sistema de amplificación, clonado, expresión y detección de genes en sistemas eucariotas.

gm.
f

Insumos. Parte del subsidio solicitado está destinado a la compra de reactivos (generales, de biología molecular o inmunológicos), insumos descartables y animales de laboratorio imprescindibles para la realización de las actividades propuestas. Entre ellos se incluye la compra enzimas específicas o kits para las construcciones genéticas, sistemas de clonado y reactivos de transfección que se utilizarán para la evaluación y producción de vesículas, como así también, material descartable y medios de cultivo requeridos para la producción de antígenos en cultivo celular.

Los reactivos inmunológicos están destinados a las tareas relacionadas con la caracterización de las respuestas humoral (placas de ELISA, anticuerpos primarios y conjugados) y celular (anticuerpos monoclonales y kits para la determinación de células productoras de INF-alfa) obtenidas luego de la inmunización.

Servicios técnicos especializados. Parte de los gastos de servicios técnicos están destinados a cubrir los costos de la síntesis péptidos inmunodominantes para los experimentos de detección de células T CD8 productoras de INF-alfa. Además, para la realización del proyecto resultan imprescindibles los servicios de secuenciación, de síntesis de oligos y de microscopía. **Publicaciones.** Se prevé dentro de los gastos del subsidio los correspondientes a publicaciones, y publicaciones open access.

Viajes y viáticos. Se propone la realización de 2 pasantías por grupo (a realizarse durante los dos años de duración del proyecto) en los otros laboratorios de la red. Se propone que las pasantías posean una duración de al menos un mes y las realicen becarios o investigadores jóvenes de cada grupo.

Además, realizaremos dos reuniones de coordinación (una al comienzo de cada año del proyecto) y una reunión final para analizar los resultados obtenidos.

Recursos humanos. Nuestro equipo de trabajo está compuesto por tres integrantes, de los cuales sólo 1 posee dedicación exclusiva en la Universidad, lo que hace imprescindible un aumento de la carga horaria dedicada a la investigación (y al presente proyecto) de al menos uno de los otros dos investigadores.

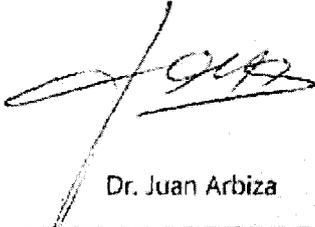
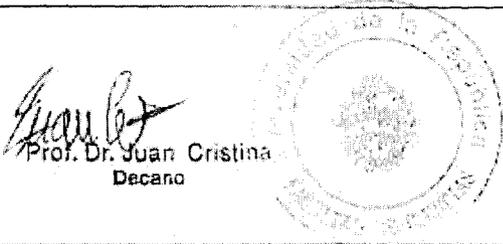
El carácter interdisciplinario de este proyecto multinacional requiere la transferencia de conocimientos y tecnologías en el marco de reuniones científicas entre los laboratorios miembros, y la realización de pasantías de capacitación de los estudiantes participantes.

10. FIRMAS

El presente formulario se tomará como declaración jurada.

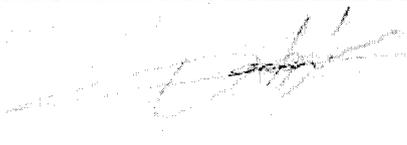
La copia impresa del proyecto deberá contener las firmas originales de las autoridades uruguayas y la firma del director extranjero podrá ser escaneada o por fax

FIRMAS URUGUAY

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Dr. Juan Arbiza |  Prof. Dr. Juan Cristina Decano |
| Firma y Aclaración del Director Uruguayo del Proyecto | Firma, Aclaración y sello del Representante Institucional |

FIRMAS EXTRANJERAS

(Las firmas de los investigadores de Argentina y Brasil pueden ser presentadas por fax y escaneadas o ser firmas electrónicas)

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Dr. Mario Lozano |  Dr. Oscar Bruña Romero |
| Firma y Aclaración del Director ARGENTINO del Proyecto | Firma y Aclaración del Director BRASILEIRO del Proyecto |

GRA