



CONVENIO ENTRE

LA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA – FACULTAD DE CIENCIAS Y EL INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

CREACIÓN DE UN LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR DEL DESARROLLO NEURAL

En Montevideo, a los veintiseis días del mes de febrero del año dos mil catorce, entre, **POR UNA PARTE:** El Institut Pasteur de Montevideo (en adelante IP Montevideo) representado por su Director Ejecutivo, Dr. Luis BARBEITO, con domicilio en la calle Mataojo número 2020 de la ciudad de Montevideo; Y **POR OTRA PARTE:** La Universidad de la República -Facultad de Ciencias (en adelante FC-UdelaR) representado por el Rector, Dr. Rodrigo AROCENA, y el Decano de la Facultad de Ciencias, Dr. Juan Cristina, con domicilio en Av. 18 de Julio número 1824 de la ciudad de Montevideo, acuerdan celebrar el presente Convenio Específico de Cooperación (en adelante el Convenio) que se regirá por las siguientes cláusulas:

CONSIDERANDO:

- 1) Que de acuerdo a la Ley Orgánica de la UdelaR, compete a ésta la enseñanza superior en todos los planos de la cultura, así como el desarrollo y difusión de ésta; proteger e impulsar la investigación científica y tecnológica y las actividades artísticas; y contribuir al estudio de los problemas de interés general y propender a su comprensión pública.
- 2) Que conforme a lo previsto por la Ley 17.792 del 14/07/2004, el Poder Ejecutivo y la Universidad de la República fueron autorizados a constituir con el Institut Pasteur de Paris, Francia, una fundación cuyos fines principales serían la realización y difusión de investigaciones científicas y tecnológicas en el campo de la salud humana.
- 3) Que conforme a esa Ley fue constituida la fundación IP Montevideo el 11 de diciembre de 2004 por el Estado Uruguayo (Poder Ejecutivo, representado por los Ministerios de Economía y Finanzas, Educación y Cultura y Salud Pública), la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Francia, cuyo objeto principal es la investigación científica y la capacitación de recursos humanos de alto nivel en el área de la biomedicina.
- 4) Que sobre la base de estos antecedentes ambas partes manifiestan su voluntad de formalizar el presente convenio de acuerdo a las siguientes cláusulas.

ACUERDAN:



PRIMERO (Objeto):

- 1) Cumpliendo con los lineamientos establecidos en el Acuerdo Marco de Cooperación vigente entre ambas instituciones, las partes convienen en que es de mutuo interés impulsar el desarrollo conjunto de un Laboratorio de Biología Celular del Desarrollo Neural (en adelante Laboratorio), cuyos fundamentos, lineamientos generales y objetivos se detallan en el documento Anexo I a este convenio.
- 2) Para dar cumplimiento a los objetivos indicados, ambas partes, de común acuerdo, elaborarán proyectos y actividades de cooperación, en los que se especificarán las obligaciones que asumirá cada una de ellas en la ejecución de los mismos.
- 3) La integración y selección de grupos y/o laboratorios de investigación, se realizará en igualdad de condiciones para las firmantes, con el aval de ambas partes y conforme a la reglamentación que oportunamente ellas habrán de convenir.

SEGUNDO (De la Contribución de las Partes):

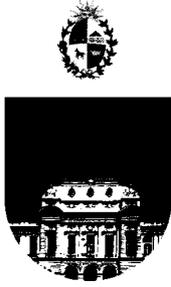
1) Sin perjuicio de las propias referidas a sus respectivos ámbitos de actuación, en relación a las actividades de desarrollo que cada parte asume como propia en el cumplimiento del presente Acuerdo, serán contribuciones de la FCien-UdelaR:

a) La idoneidad de su personal científico/académico que afecte al presente Programa y la potencialidad de su equipamiento, para brindar la mayor probabilidad de éxito del presente convenio;

b) La autorización (con resolución expresa en cada caso) del traslado temporario de los recursos humanos afectados al Laboratorio para que puedan realizar las actividades de investigación y usufructo de las plataformas tecnológicas del IP Montevideo según las necesidades y condiciones que ambas partes definan de común acuerdo.

2) Sin perjuicio de las propias referidas a sus respectivos ámbitos de actuación, en relación a las actividades de desarrollo que cada parte asume como propia en el cumplimiento del presente Acuerdo, serán contribuciones del IP Montevideo:

a) Aportar infraestructura física adecuada a las actividades del área bajo forma de laboratorio de usufructo mixto por ambas partes (Laboratorio de Biología Celular del Desarrollo Neural) el cual estará abierto a acuerdos con otras instituciones del medio. A tales



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

efectos el IP Montevideo designará un responsable de dicho Laboratorio de Biología Celular del Desarrollo Neural a fines de asegurar una correcta eficiencia de funcionamiento.

b) Facilitar el acceso a los recursos tecnológicos del IP Montevideo que las actividades proyectadas pudieran requerir para el cumplimiento de sus fines.

3) Ambas partes se comprometen a planificar y coordinar en conjunto las actividades inherentes a este convenio, con énfasis en la formación de recursos humanos, promoviendo activamente la formación médica continua, las pasantías de docentes de la Facultad de Ciencias y aquellas pasantías de investigadores de la Facultad de Ciencias que se enmarquen en Maestrías y Doctorados Pro.In.Bio. y PEDECIBA.

TERCERO (PLAZO):

El plazo del presente acuerdo será de cinco (5) años desde su entrada en vigencia, el cual se renovará mediante acuerdo expreso de las partes dentro de los 90 días anteriores al vencimiento del plazo inicial.

CUARTO (Rescisión anticipada):

El presente convenio podrá rescindirse anticipadamente por acuerdo de partes o cuando razones de fuerza mayor debidamente comprobadas hagan imposible su ejecución por cualquiera de las partes. En este último caso, ambas partes se comprometen a comunicar a la otra dicha circunstancia en forma fehaciente.

QUINTO (Domicilios, Comunicaciones y Vigencia):

1) Las partes constituyen domicilio especial en los que como suyos lucen en la comparecencia. Cualquier cambio de domicilio deberá ser previamente comunicado formalmente a la otra parte.

2) Se acuerda que el telegrama colacionado con aviso de recepción será medio de comunicación fehaciente.

3) Se acuerda que este Convenio entrará en vigencia y será obligatorio una vez recibida la comunicación que cada parte cursará a la otra, de que fueron cumplidas las formalidades y requisitos necesarios para su aprobación en el seno de la misma.



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

Y de conformidad con lo acordado suscriben tres ejemplares de un idéntico tenor en el lugar y fecha arriba indicados.

Dr. Rodrigo Arocena
Rector
Udelar

Dr. Luis Barbeito
Director Ejecutivo
IP Montevideo

Dr. Juan Cristina
Decano
Facultad de Ciencias

ANEXO I



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR DEL DESARROLLO NEURAL
Dr. Flavio Zolessi

Fundamentos y lineamientos generales

En el desarrollo de los vertebrados, tanto la formación del primordio del sistema nervioso como la diferenciación neuronal, son procesos que dependen de transiciones de polaridad celular (Zolessi 2009). Defectos en genes que codifican para proteínas involucradas en estas transiciones causan severas patologías en humanos, tales como la anencefalia o la espina bífida cuando el proceso que falla es la neurulación (Suzuki *et al.* 2012), la lisencefalia cuando falla la polarización y migración neuronal en la corteza cerebral (Manzini&Walsh 2011), o la retinitis pigmentosa cuando falla el mantenimiento de la polaridad de los fotorreceptores (Bulgakova&Knust 2009). Por otra parte, el desarrollo de nuevas terapias celulares efectivas para el tratamiento de la gran diversidad de enfermedades neurodegenerativas, requiere el conocimiento correcto del proceso de polarización neuronal. El interés principal de nuestro laboratorio es diseccionar los mecanismos moleculares de transiciones de polaridad celular en el desarrollo del sistema nervioso, desde el proceso de neurulación hasta la diferenciación de neuronas y fotorreceptores en la retina neural. La meta final es contribuir al conocimiento de proteínas y complejos moleculares potencialmente involucrados en la patogénesis de distrofias retinianas como la retinitis pigmentosa o la amaurosis congénita de Leber (den Hollander *et al.* 2008).

Tanto la diferenciación de fotorreceptores, como la de otras neuronas como las células ganglionares de la retina, ocurren en un ambiente conformado por un epitelio altamente polarizado, el neuroepitelio (Zolessi 2009). Éste se genera durante la neurulación. Por esta razón, una de las estrategias a desarrollar será analizar desde un punto de vista evolutivo cuáles son las moléculas de polaridad celular esenciales para el establecimiento del neuroepitelio en vertebrados. Los peces teleosteos han adoptado una estrategia de neurulación diferente a la de los amniotas, que implica una pérdida transitoria de la polaridad epitelial entre la diferenciación de la placa neural y la formación del tubo neural (Lowery&Sive 2004). Realizaremos por un lado una búsqueda informática de genes y proteínas diferencialmente involucradas en la neurulación de teleosteos y amniotas, y por el otro, una aproximación experimental para ensayar la función de algunas de estas moléculas de polaridad celular en dos sistemas biológicos: zebrafish (como ejemplo de pez teleosteo) y pollo (como ejemplo de amniota). Un ejemplo de estas moléculas son las proteínas MARCKS, las cuales son esenciales para la neurulación en ratones (Stumpo *et al.* 1995), y al menos una de ellas presenta una distribución polarizada en la placa neural de embriones de pollo (Zolessi&Arruti 2001).

Por otra parte, analizaremos el proceso de diferenciación de dos tipos neuronales particulares y claramente diferentes de la retina neural, en función de la polaridad del



neuroepitelio: las células ganglionares de la retina (RGC) y los fotorreceptores. La correcta polarización y orientación de las RGC depende de la integridad de la polaridad celular del neuroepitelio y de la presencia de laminina 1 en la lámina basal (Randlett *et al.* 2011, Zolessi *et al.* 2006). Sin embargo, las evidencias indican que deben existir otras señales involucradas en el proceso. Nos planteamos analizar cuáles son estas moléculas de señalización y cuál es su relación con la polaridad neuroepitelial. Realizaremos el mismo tipo de estudios para determinar la función de las mismas moléculas en la polarización de fotorreceptores, contrastando los resultados con los observados para RGC de manera de encontrar la eventual participación de vías de señalización particulares. Para estos estudios utilizaremos embriones de zebrafish, que permiten no sólo la manipulación genética, sino que también son extremadamente accesibles ópticamente. Entre las moléculas que ensayaremos se encuentran las proteínas de la familia Slit, las cuales actúan normalmente como moléculas repulsivas para el crecimiento axonal y algunas de ellas se expresan en el neuroepitelio retiniano (Wong *et al.* 2012). A partir de evidencias no publicadas, postulamos una acción sinérgica de estas moléculas con la laminina en favorecer la correcta polarización de las RGC. Una estructura polarizada en los epitelios y que tiene funciones esenciales en la señalización celular es la cilia (Cardenas-Rodriguez & Badano 2009). Analizaremos cuáles pueden ser las funciones de las cilias en la diferenciación de RGC y fotorreceptores, mediante el bloqueo específico de la ciliogénesis y mediante el análisis de las funciones de vías de señalización que actúan a través de la cilia.

Objetivos del laboratorio

Objetivos académicos: El laboratorio participará en actividades curriculares y extracurriculares de grado y postgrado, en temas relacionados con la biología celular, biología del desarrollo y neurociencias. En particular, participaremos activamente de los cursos de Biología Celular y Biología del Desarrollo de la Facultad de Ciencias. También, participaremos en cursos curriculares de postgrado, tales como el tercer módulo del curso de Neurociencias para Maestría de PEDECIBA, y organizaremos cursos como el curso bianual en Desarrollo y Plasticidad del Sistema Nervioso. El laboratorio forma parte de la Latin American Zebrafish Network, participando en las actividades que esta red realiza en los distintos países de la región. El desarrollo de las actividades de investigación del laboratorio implicará en gran medida la formación de recursos humanos a distintos niveles, en particular a través de la dirección de pasantías de grado, y de tesis de Maestría y Doctorado.

Objetivos científicos: El objetivo principal del laboratorio es lograr una comprensión global de los mecanismos moleculares que gobiernan el establecimiento y mantenimiento de la polaridad celular en la retina neural, con un foco particular en los procesos causantes de distrofias retinianas. Para esto, hemos diseñado una estrategia que incluye la caracterización de los genes y proteínas involucrados en el establecimiento de la polaridad del neuroepitelio, mediante la comparación de los procesos de neurulación en peces óseos y amniotas. Al mismo tiempo, estudiaremos las vías de señalización involucradas en la



polarización y orientación de células ganglionares de la retina y los fotorreceptores. En una segunda etapa, planeamos utilizar el conjunto de datos obtenidos de estas aproximaciones iniciales para intentar modelizar y eventualmente resolver, distrofias retinianas en sistemas experimentales animales.

Referencias

- Bulgakova, N. A. and Knust, E. (2009) The Crumbs complex: from epithelial-cell polarity to retinal degeneration. *J Cell Sci*, 122, 2587-2596.
- Cardenas-Rodriguez, M. and Badano, J. L. (2009) Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 151C, 263-280.
- den Hollander, A. I., Roepman, R., Koenekoop, R. K. and Cremers, F. P. (2008) Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *ProgRetin Eye Res*, 27, 391-419.
- Lowery, L. A. and Sive, H. (2004) Strategies of vertebrate neurulation and a re-evaluation of teleost neural tube formation. *MechDev*, 121, 1189-1197.
- Manzini, M. C. and Walsh, C. A. (2011) What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two. *CurrOpin Genet Dev*, 21, 333-339.
- Randlett, O., Poggi, L., Zolessi, F. R. and Harris, W. A. (2011) The oriented emergence of axons from retinal ganglion cells is directed by laminin contact in vivo. *Neuron*, 70, 266-280.
- Stumpo, D. J., Bock, C. B., Tuttle, J. S. and Blackshear, P. J. (1995) MARCKS deficiency in mice leads to abnormal brain development and perinatal death. *ProcNatlAcadSci U S A*, 92, 944-948.
- Suzuki, M., Morita, H. and Ueno, N. (2012) Molecular mechanisms of cell shape changes that contribute to vertebrate neural tube closure. *Dev Growth Differ*, 54, 266-276.
- Wong, G. K., Baudet, M. L., Norden, C., Leung, L. and Harris, W. A. (2012) Slit1b-Robo3 signaling and N-cadherin regulate apical process retraction in developing retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 32, 223-228.
- Zolessi, F. R. (2009) Vertebrate Neurogenesis: Cell Polarity. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.
- Zolessi, F. R. and Arruti, C. (2001) Apical accumulation of MARCKS in neural plate cells during neurulation in the chick embryo. *BMC DevBiol*, 1, 7.
- Zolessi, F. R., Poggi, L., Wilkinson, C. J., Chien, C. B. and Harris, W. A. (2006) Polarization and orientation of retinal ganglion cells in vivo. *Neural Dev*, 1, 2.