



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

6039

**INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO - UNIVERSIDAD DE
LA REPÚBLICA - FACULTAD DE MEDICINA**

**“Medicina de precisión aplicada a la lesión cerebral traumática: una alianza
estratégica BSE-IPMon”**

En la ciudad de Montevideo, a los veintisiete días del mes de junio del año dos mil dieciocho, **POR UNA PARTE:** el Institut Pasteur de Montevideo (en adelante IP Montevideo) representado por su Director Dr. Luis Barbeito, con domicilio en la calle Mataojo 2020 de esta ciudad Y **POR OTRA PARTE:** la Universidad de la República - Facultad de Medicina - (en adelante Fmed) representada por el Rector Dr. Roberto Markarian y por el Decano Dr. Fernando Tomasina con domicilio en Av. 18 de julio 1824 de esta ciudad, quienes de aquí en más acuerdan celebrar el presente Convenio Específico de Cooperación (en adelante el Convenio) que se registrá por las cláusulas siguientes:

CONSIDERANDO:

- 1) Que de acuerdo a la Ley Orgánica de la UdelaR, le compete 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 de 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 conforme al convenio específico suscrito entre UDELAR – Facultad de Medicina y el IP Montevideo con fecha 12 de Mayo de 2006 se acordaron las formas de cooperación entre ambas instituciones entre las que se encuentran: la realización de proyectos y actividades conjuntas (incluyendo programas de investigación, docencia, y extensión); la creación de unidades técnicas o de investigación ubicadas físicamente en la sede de cualquiera de ellas; el



traslado temporario de funcionarios y movilidad del equipamiento según se acuerde entre las partes; la búsqueda y gestión conjunta de recursos económicos destinados a investigación, docencia, o extensión; intercambio de información científica; realización de cursos, seminarios, conferencias, talleres y otras formas de divulgación del conocimiento científico-tecnológico; actividades de formación y perfeccionamiento de científicos e investigadores; etc.

- 5) Que en el mismo convenio específico las partes establecieron que en lo relativo a la Propiedad Intelectual las partes establecerán el régimen correspondiente teniendo en cuenta la participación de cada una de ellas.
- 6) Que el proyecto objeto del presente convenio específico (Adjunto como ANEXO I) se encuentra liderado por el Dr. Hugo Peluffo, Docente de Facultad de Medicina en régimen de dedicación total, quien a su vez se vincula con el IP Montevideo en el marco del convenio específico citado en el considerando cuarto.
- 7) Que el convenio específico existente entre Facultad de Medicina y el IP Montevideo habilita el traslado de recursos humanos para la concreción de proyectos de interés académico y científico-técnico
- 8) Que dado el cargo del Dr. Hugo Peluffo es de aplicación el Estatuto del Personal Docente del 15 de Abril de 1968 (en particular el Título II referente al Régimen de dedicación total para el personal docente en su Artículo 38)
- 9) Que sobre la base de estos antecedentes ambas partes manifiestan su voluntad de formalizar el presente convenio de acuerdo a las siguientes cláusulas.

ACUERDO

Artículo 1 – Objeto

Las partes se comprometen a llevar adelante el proyecto "*Medicina de precisión aplicada a la lesión cerebral traumática: una alianza estratégica BSE-IPMon*" (Adjunto como Anexo I, el Proyecto) proyecto que se concretará en virtud de la firma de un acuerdo entre las instituciones Banco de Seguros del Estado y el IP Montevideo, el que también integra el anexo adjunto. En este marco, Facultad de Medicina habilita la dedicación del Dr. Hugo Peluffo a los efectos del desarrollo del Proyecto.

Artículo 2 – Dirección del proyecto

La ejecución del Proyecto será liderada por el Dr. Hugo Peluffo, quien será el encargado de la coordinación de las actividades entre el Banco de Seguros del Estado y el IP Montevideo.



Artículo 3 – Recursos del proyecto

El Proyecto será financiado por el Banco de Seguros del Estado, y la ejecución de dichos fondos estará a cargo del IP Montevideo conforme se establece en el Proyecto.

Artículo 4 – Propiedad Intelectual

a) La participación en la Propiedad Intelectual para el caso de que en cualquiera de las fases de ejecución del proyecto se produjera un resultado que pudiera ser objeto de regulación por Propiedad Intelectual, se establece su titularidad en partes iguales y en régimen de condominio entre las instituciones intervinientes en el Proyecto (Banco de Seguros del Estado y el IP Montevideo).

b) De la cuotaparte correspondiente al IP Montevideo según el literal a), corresponderá a Facultad de Medicina (UDELAR) la mitad de dicha participación, en compensación por su aporte de recursos humanos destinados para la ejecución del Proyecto.

En todos los casos en que se procediera a la solicitud de registro de cualquier derecho de propiedad intelectual relativo a los resultados señalados en el literal a), UDELAR deberá prestar su consentimiento expreso. Asimismo, deberá prestar su consentimiento expreso en ocasión de cualquier negocio jurídico que se celebre con relación a tales resultados.

En caso que UDELAR realizara cualquier tipo de aporte en dinero al Proyecto (tales como proyectos CSIC, donaciones u otros programas), las partes acordarán en forma expresa la modificación de lo previsto en el primer párrafo de este literal.

c) La Universidad de la República se registrará por lo dispuesto por la Ordenanza de los Derechos de la Propiedad Intelectual aprobada por el Consejo Directivo Central con fecha 8 de Marzo de 1994 y demás normas concordantes y complementarias.

d) Los autores tendrán derecho a que su nombre figure en el título de propiedad que se obtenga o trabajo de su autoría y en toda otra ocasión que se haga alusión al resultado protegido.

Artículo 5 – Plazo y modificaciones

El plazo de duración del Convenio será durante la ejecución del Proyecto, sin perjuicio de los efectos que corresponda regular por extensión de su finalización. Las partes podrán de común acuerdo establecer modificaciones al presente convenio.



Artículo 6 – Confidencialidad

Durante la vigencia del Convenio -y aún luego de su expiración- y a pedido expreso de cualquiera de las partes, las mismas podrán suscribir acuerdos de confidencialidad en aquellas actividades conjuntas que así lo requieran por la naturaleza de sus contenidos o de los fines que se persigan (como ser: propiedad intelectual, patentes, bienes o servicios de eventual explotación industrial o comercial).

Artículo 7 – Otorgamiento

En señal de consentimiento, de lo convenido, se suscriben tres ejemplares del mismo tenor en el lugar y fecha arriba indicados.

Para constancia firman se firman dos ejemplares en lugar y fecha arriba indicados.

Dr. Roberto Markarian
Rector
UdelaR

Dr. Luis Barbeito
Director
IP Montevideo

Dr. Fernando Tomasina
Decano
Facultad de Medicina

ANEXO I

Medicina de precisión aplicada a la lesión cerebral traumática: una alianza estratégica BSE-IPMon

Introducción al trauma del sistema nervioso y papel del BSE

El trauma craneoencefálico (TEC) es una de las mayores causas de discapacidad en el mundo. En Estados Unidos es la principal causa de morbilidad en personas de 1 a 44 años de edad. De cada 100.000 habitantes hay hospitalizados 51 pacientes por TEC leve, 21 pacientes por TEC moderado y 19 pacientes por TEC grave. Cercano al 2 % de la población norteamericana requiere de alguna asistencia para el desarrollo de las actividades de vida diaria producto de un TEC.

En España se estima una incidencia de 100 casos por cada 100.000 habitantes al año de los cuales 2500 pacientes permanecerían con discapacidad.

Del mismo modo en Uruguay aunque no contamos con cifras oficiales se ha producido un aumento exponencial del número de pacientes que sufren TEC producto fundamentalmente de los accidentes de tránsito.

En la Central de Servicios Médicos (CSM) se asisten a los individuos que han sufrido un daño cerebral traumático durante el desarrollo de su actividad laboral en el marco y con el alcance establecido por la Ley N° 16.074 (1989) "Accidentes de trabajo y enfermedades profesionales" que establece en el artículo 11: "la asistencia al siniestrado, que se prestará en el país de acuerdo con sus adelantos técnicos, comprende los gastos médicos, odontológicos y farmacéuticos así como también el suministro de aparatos ortopédicos, renovación normal de los accesorios necesarios para garantizar el éxito del tratamiento o alivio de las consecuencias de las lesiones".

En el TEC las lesiones encefálicas son primarias (producto de la acción de fuerzas externas de contacto o inercia) o secundarias (procesos secundarios a la lesión primaria que aumentan el daño cerebral) resultando en lesiones multifocales o difusas con una variedad de síntomas físicos, cognitivos y conductuales únicos para cada individuo.

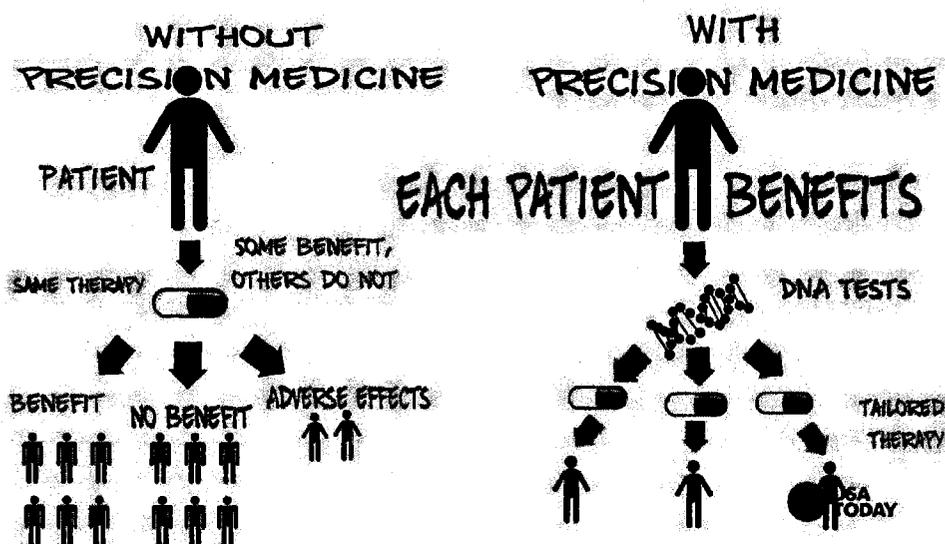
En la CSM el paciente que ha sufrido un TEC grave es abordado desde su egreso del CTI por un Equipo interdisciplinario especializado en la evaluación, tratamiento y seguimiento de ésta patología. En caso de TEC leve a moderado y en función de las lesiones asociadas que pueda presentar es abordado por los especialistas necesarios en modalidad de interconsultas.

Estudios recientes establecen que de los pacientes que han sufrido un TEC leve, del 24 al 40 % presentarán síntomas persistentes (cefaleas, fatiga y alteraciones cognitivas autopercibidas y alta incidencia de depresión), que afectan su capacidad funcional,

condiciones de reintegro laboral así como su calidad de vida. Del mismo modo se han definido factores de riesgo para presentar ésta evolución.

A partir del aumento del número de accidentados laborales que sufren TEC, en la CSM se ha iniciado un proceso de desarrollo y capacitación de un equipo interdisciplinario especializado en el abordaje, tratamiento y seguimiento de éstos pacientes. Dadas las características de la atención recibida y la disponibilidad de los recursos para la rehabilitación sería de gran importancia contar con algunos de los procedimientos de medicina de precisión que investiga actualmente el equipo del Instituto Pasteur, a los efectos de identificar las poblaciones que se beneficiarán de los distintos procedimientos terapéuticos obteniendo los mejores resultados.

Medicina de precisión aplicada a la lesión cerebral traumática: identificación de biomarcadores vinculados al pronóstico y respuesta terapéutica



Los Biomarcadores:

La Medicina de Precisión se basa entonces en diferenciar el proceso patológico de cada paciente asociándole un tratamiento direccionado o específico. Uno de los pasos clave será entonces el desarrollar biomarcadores o combinaciones de biomarcadores de los diferentes estados patológicos. Un Biomarcador se ha definido como una medida objetiva que proporciona información sobre un proceso biológico, un estado patológico, o una intervención terapéutica. Puede tratarse de una molécula (ADN, ARN, proteína, lípido, etc.), una técnica (Electroencefalograma, etc.), o imagenología (RMN, PET-CT, etc.). Para el trauma cerebral se han propuesto algunos biomarcadores como por ejemplo la aparición en el suero de la proteína GFAP del citoesqueleto de los astrocitos, células que únicamente se encuentran en el sistema nervioso central, por lo cual no suele encontrarse partes de éstas en el suero en condiciones fisiológicas. También se han propuesto biomarcadores genómicos, como el gen APOE. Se ha demostrado que el alelo APOE4 se asocia con una

marcada predisposición al Alzheimer mientras que el alelo APOE2 reduce esta predisposición con respecto a la población general que en su gran mayoría tiene el alelo APOE3. Esto mismo podría asociarse con peor o mejor evolución frente a una lesión traumática. No menos importante, los biomarcadores pueden ser utilizados también para monitorizar los tratamientos.

Beneficio esperado para los pacientes

La patología del daño traumático engloba pacientes con una gran variedad de daños iniciales o tipos de lesión del sistema nervioso, acompañado o no por otros traumatismos o comorbilidades. Esto, combinado con la predisposición tanto genética como ambiental (dieta, actividad física, condiciones de trabajo, etc.) de cada individuo, tiene como resultado un abanico de posibilidades, que afectan la evolución de la lesión así como el enfoque terapéutico. Existe un consenso internacional en cuanto a que una mejor estratificación de los pacientes permitirá diferenciar a estos pacientes haciendo posible un mejor manejo tanto neurocrítico como del proceso de rehabilitación. De esta forma los tratamientos personalizados, adaptados a cada paciente, resultarán en una recuperación mayor, más rápida y más duradera. Así mismo, podrán servir para monitorizar el avance de la estrategia terapéutica escogida. En definitiva, se trata de aplicar el ambicioso concepto de Medicina de Precisión a los pacientes de trauma del sistema nervioso.

Debe destacarse que, una vez generado un grupo multidisciplinar y la puesta a punto del sistema de análisis de biomarcadores, esto puede aplicarse a otro tipo de pacientes del BSE.

Beneficios esperados para el BSE

Además de los beneficios directos para los pacientes, el BSE obtendrá diversos beneficios como empresa.

Desde un punto de vista de la imagen del BSE, su asociación con investigaciones en traumatismos del sistema nervioso redundará en una mejor valoración por parte del público general, equiparándolo con otras empresas que cubren un mercado similar, como por ejemplo MAPFRE, que ya llevan a cabo este tipo de apoyos. Sin embargo, podrá diferenciarse de otras empresas que actúan a nivel nacional debido a que además se asociará la imagen del BSE con una institución local de alto nivel en estudios de traumatismos y terapias avanzadas como el Institut Pasteur de Montevideo (IPMon).

La conformación de un grupo humano multidisciplinar, dinámico y con alto nivel de formación es uno de los objetivos clave del presente proyecto. Por tanto, el BSE establecerá, en la medida que los fondos adjudicados lo permitan, un grupo estable de profesionales, con alta dedicación, y formados en la frontera del conocimiento. Este será uno de los principales beneficios para el BSE.

Los estudios llevados a cabo de esta manera podrán resultar en publicaciones conjuntas y presentaciones en congresos nacionales e internacionales entre ambas instituciones, lo cual

asociará al BSE fuertemente con trabajos publicados en revistas internacionales de referencia sobre la temática. Una vez que comiencen a obtenerse resultados comunicables el grupo conjunto de investigación podrá apoyar diversas actividades de difusión en medios de comunicación escrita, televisivas o radiales. Sin embargo esto no será inmediato y tomará su tiempo debido a la dependencia de los resultados que se vayan obteniendo.

Si el BSE contribuye monetariamente a las investigaciones pre-clínicas realizadas por el grupo de Neuroinflamación y Terapia Génica del IPMon-FMed, rápidamente aparecerá en los agradecimientos de los artículos publicados del grupo, en las charlas científicas de los congresos nacionales e internacionales, en las charlas locales de divulgación como las charlas de la Semana del Conocimiento del Cerebro, la Semana de la Ciencia y la Tecnología organizadas por el MEC, las entrevistas en medios de divulgación o diarios, o las visitas de centros de estudio al IPMon.

La propiedad intelectual de los posibles resultados de la investigación que pudieran ser susceptibles de patentamiento se repartirán 50% para cada una de las dos instituciones participantes, lo cual sería sin duda un beneficio importante para ambas partes. El BSE podrá en todos los casos utilizar los descubrimientos generados prioritariamente para el beneficio de sus pacientes.

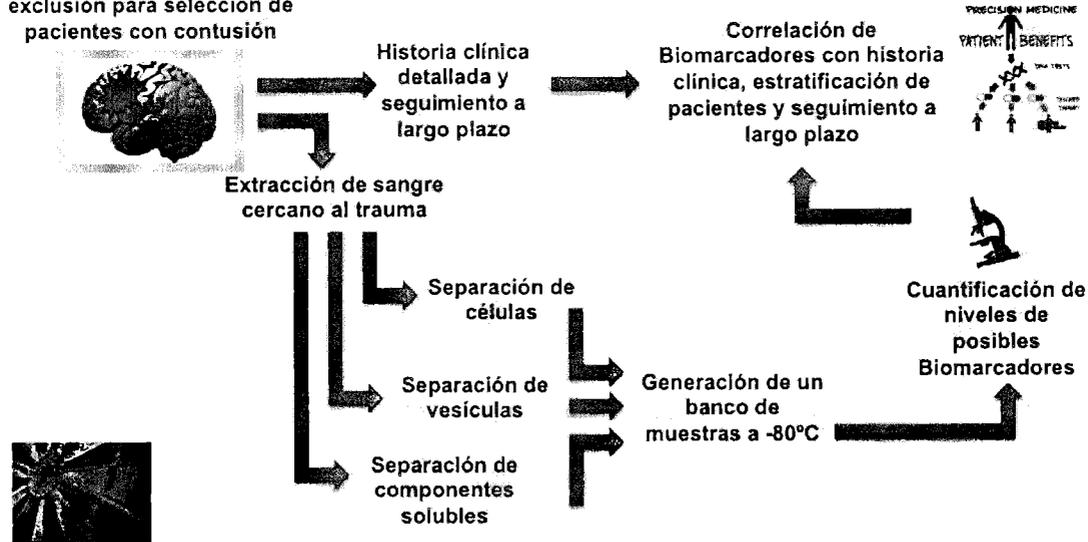
Líneas de acción propuestas

En el presente proyecto proponemos centrarnos en los biomarcadores derivados de muestras sanguíneas. De esta manera, la generación de un banco de muestras para la purificación o amplificación posterior de biomarcadores sería el primer paso. Estas muestras, se asociarán (de manera anónima para los investigadores) a las historias clínicas protocolizadas de los pacientes. El eje del presente proyecto es la correlación de la evolución de los pacientes con los posibles biomarcadores predictivos. Se tomarán dos líneas de acción paralelas e interrelacionadas:

Línea de acción 1: inclusión de pacientes nuevos inmediatamente luego del traumatismo encefálico, tomando muestras de sangre en diferentes tiempos cercanos post-lesión.

Línea de acción 1: Biomarcadores inmediatos en muestras de sangre (proteínas, genómica, exosomas, metabolitos, etc)

Criterios de inclusión/
exclusión para selección de
pacientes con contusión

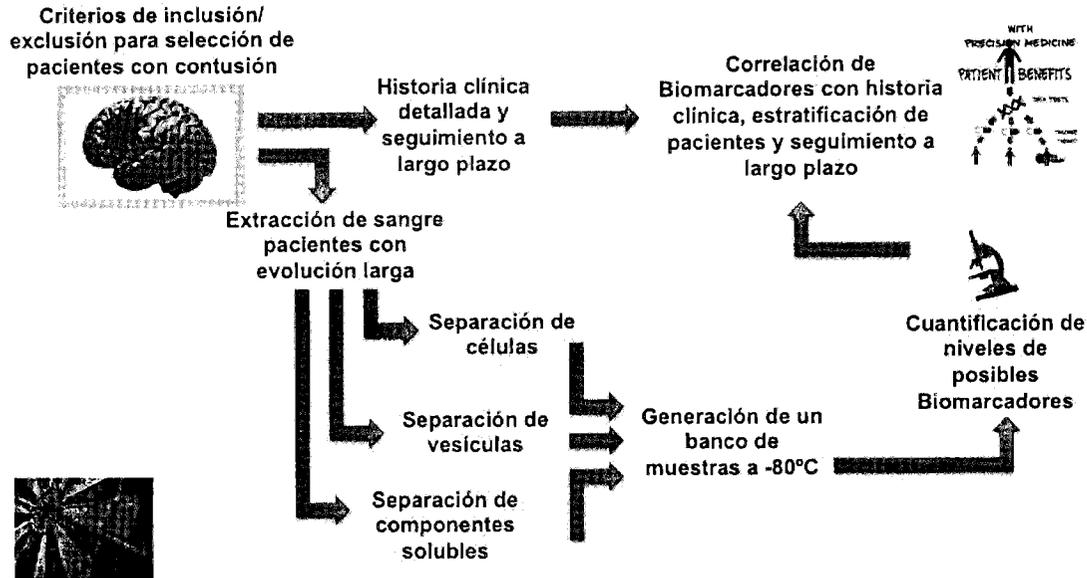


Posibles fuentes de biomarcadores a analizar por ELISA, Luminex, Espectrometría de masa o Genómica:

Evaluación de presencia de proteínas o metabolitos, ya sea modificados o nuevas combinaciones de proteínas y metabolitos presentes en suero o en exosomas. Genómica a partir ADN proveniente de células sanguíneas (para variantes génicas como APOE4, TREM2, CD33), secuenciación masiva de ARN de muestras de exosomas.

Línea de acción 2: dada la fortaleza del BSE en cuanto a un seguimiento a largo plazo de los pacientes, podrán tomarse muestras de pacientes que hayan sufrido lesiones anteriormente (últimos 2-3 años post-lesión). De esta manera se aprovechará, en la medida que la información de la historia clínica lo permita, el trabajo acumulado por los profesionales del Departamento de Rehabilitación de la Central de Servicios Médicos del BSE (CSM) y se correlacionarán los biomarcadores con la evolución de estos pacientes.

Línea de acción 2: Biomarcadores tardíos en muestras de sangre (proteínas, genómica, exosomas, metabolitos, etc)



Posibles fuentes de biomarcadores a analizar por ELISA, Luminex, Espectrometría de masa o Genómica:

Evaluación de presencia de proteínas o metabolitos, ya sea modificados o nuevas combinaciones de proteínas y metabolitos presentes en suero o en exosomas. Genómica a partir ADN proveniente de células sanguíneas (para variantes génicas como APOE4, TREM2, CD33), secuenciación masiva de ARN de muestras de exosomas.

En la medida que se avancen en las investigaciones locales, pero también internacionales, se trasladará a los protocolos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes de la CSM los nuevos criterios o estrategias terapéuticas. Cabe destacar que grandes consorcios internacionales multicéntricos se encuentran realizando enfoques parecidos, por lo cual probablemente aparezcan posibles biomarcadores que habría que adaptar a nuestro medio. Tanto para una correcta adaptación de posibles avances terapéuticos obtenidos a nivel internacional como para la generación de conocimientos clínicamente relevantes a nivel nacional, es necesaria la conformación de un equipo de investigación y asistencia multidisciplinario. En este grupo deben confluír diferentes perfiles, que compartirán la necesidad de mantenerse en la frontera del conocimiento. Por un lado investigadores con experiencia en proyectos básicos y preclínicos, capaces de comprender los procesos moleculares y bioquímicos que rodean a las lesiones así como analizar y cuantificar posibles biomarcadores. Por otro lado, es necesario personal médico responsable del tratamiento neurocrítico (intensivistas, neurocirujanos, enfermeros, etc.) y responsable del proceso de neuro-rehabilitación (neurólogos, neuropsicólogos, rehabilitadores, etc.), capaces de hacer un correcto seguimiento de los pacientes así como de aplicar las estrategias terapéuticas adecuadas. Esta es la estrategia aplicada a nivel internacional en los centros de referencia en biomedicina.

Objetivos generales

Aplicar el concepto de Medicina de Precisión con el fin de mejorar estrategias de asistencia a pacientes con trauma encefalocraneano tanto a nivel neurocrítico como de rehabilitación. Esto permitirá una mejor categorización/estratificación de los pacientes, direccionando los tratamientos más efectivos para cada uno, afinando los diagnósticos para la toma de decisiones y disminuyendo así las secuelas persistentes. Para esto es necesario crear un grupo de trabajo multidisciplinario estable, capaz de incorporar los últimos avances rápida y efectivamente.

Objetivos específicos

- 1) Crear un grupo de trabajo multidisciplinario estable capaz de incorporar los últimos avances rápida y efectivamente.
- 2) Aplicar el concepto de Medicina de Precisión utilizando biomarcadores sanguíneos y su correlación con la historia clínica. Validar biomarcadores generados internacionalmente posibles de ser utilizados en la población uruguaya, y descubrir nuevos posibles biomarcadores.
- 3) Aplicar el concepto de Medicina de Precisión utilizando biomarcadores genómicos y su correlación con la historia clínica. Validar biomarcadores generados internacionalmente posibles de ser utilizados en la población uruguaya, y descubrir nuevos posibles biomarcadores.
- 4) Realización de workshops con invitados internacionales referentes en el campo del trauma encefalocraneano y sus tratamientos.
- 5) Realización de pasantías en centros de referencia así como asistencia a los principales congresos mundiales del área.
- 6) Posicionar al BSE como centro de referencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trauma del sistema nervioso.

Tabla N° 1. Etapas:

Objetivos específicos	Acciones	Observaciones	Avances medibles para evaluación del proyecto	Duración (ver Tabla N° 2)
1) Establecer un grupo integrado multidisciplinar	1) Realizar una jornada inaugural que reúna a todos los participantes del proyecto con el objetivo de generar un grupo cohesionado	El conocimiento personal entre los miembros del equipo generando lazos de confianza es clave. Deben repartirse las tareas de forma inequívoca.	1) Jornada inaugural realizada 2) Procedimientos protocolizados con distribución de responsabilidades en funcionamiento	Desde etapa inicial y durante todo el proyecto ETAPA 1 Presupuesto anual: 0 USD Duración: meses 1-2
2 y 3) Diseño experimental del proyecto y aprobación por comité de ética	Presentación de documentos al comité de ética correspondiente e interacción con sus miembros a efectos de asegurar la aprobación del protocolo e incorporar posibles sugerencias	Este es un paso clave para el comienzo efectivo del proyecto	1) Protocolo de experimentación aprobado por el comité de ética	ETAPA 1 Presupuesto anual: 0 USD Duración: meses 1-6
2 y 3) Reclutamiento de pacientes y obtención de muestras	1) analizar inclusión de cada paciente de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión 2) asegurar anonimato de los		1) Inclusión de 50 pacientes en el estudio retrospectivo (en el primer año de	ETAPA 2 Presupuesto anual: 3000 USD

	<p>pacientes-ensayo ciego-etiquetado de las muestras (sistema de etiquetado, almacenamiento anónimo de datos de pacientes)</p> <p>3) toma de muestras (congelado a -80°C en banco de muestras del IPMon, costo asumido por el IPMon)</p>		<p>esta etapa)</p> <p>2) Inclusión de 40 pacientes en el estudio prospectivo (20 pacientes por año de esta etapa)</p>	<p>Duración: meses 7-30</p>
2 y 3) Búsqueda de fuentes de cofinanciamiento del proyecto	<p>Presentar proyectos conjuntos a agencias como ANII-Alianza Academia-Empresa o CSIC (UDELAR)-VUSP</p>	<p>Se explorarán posibles fuentes de financiación adicional de los estudios, incluyendo donaciones, agencias estatales y fundaciones internacionales</p>	<p>1) Proyecto presentado al llamado CSIC-Vinculación Universidad-Sociedad-Producción</p> <p>2) Proyecto presentado al llamado ANII-Alianza</p> <p>3) Proyecto presentado al sistema de donaciones</p>	<p>ETAPAS 1-4</p> <p>Presupuesto anual: 500 USD</p> <p>Duración: meses 4-27</p>
2 y 3) Análisis de biomarcadores	<p>1) Extracción de ADN de células sanguíneas para secuenciación de genes específicos o genoma entero</p> <p>2) Análisis de niveles de diferentes</p>	<p>Aquí englobamos muy diversas actividades, con costos y grupos de trabajo diferentes. Podrán realizarse a medida que se</p>	<p>1) Obtención de banco de ADN de todos los pacientes incluidos (primer</p>	<p>ETAPA 3</p> <p>Presupuesto anual: 20.000-50.000 USD</p>

	<p>proteínas en suero por ELISA-Luminex</p> <p>3) Purificación de exosomas plasmáticos y análisis genómico (RNAseq) y proteómico</p>	<p>cuenta con el presupuesto adecuado. Asimismo, algunas mostrarán resultados interesantes y otras no, con lo cual habrá un refinamiento del camino a seguir potenciando algunos enfoques y desestimando otros.</p>	<p>año de esta etapa)</p> <p>2) Obtención de banco de exosomas de todos los pacientes incluidos (primer año de esta etapa)</p> <p>3) Obtención de niveles de biomarcadores proteicos (al menos 3 biomarcadores por año de esta etapa) de todos los pacientes incluidos</p> <p>4) Obtención de niveles de biomarcadores en exosomas de todos los pacientes incluidos (segundo año de esta etapa)</p> <p>5) Obtención de niveles de biomarcadores genómicos (al menos 3 biomarcadores por</p>	<p>Duración: meses 7-36</p>
--	--	---	---	---------------------------------

			año de esta etapa) de todos los pacientes incluidos	
4 y 5) Formación de alto nivel	<p>1) Realización de seminarios conjuntos regulares cada 15 días</p> <p>2) Asistencia a congresos y presentación de principales avances internacionales (2 congresos al año: 5000 USD)</p> <p>3) Realización de pasantías en centros de referencia (1 pasantía al año: 5000 USD)</p> <p>4) Realización de un workshop regional anual invitando expertos internacionales (15.000 USD)</p>	<p>La discusión conjunta de artículos o ponencias de congresos, así como de sistemas de trabajo aprendidos en pasantías en centros de referencia es la base de un equipo de alto nivel.</p> <p>Los seminarios regulares son necesarios para mantener al equipo informado de los avances y problemas del estudio</p>	<p>1) Seminarios realizados cada 15 días</p> <p>2) Asistencia a dos congreso al año</p> <p>3) Una pasantía realizada al año</p> <p>4) Un workshop realizado al año</p>	<p>Desde etapa inicial y durante todo el proyecto</p> <p>ETAPAS 1-4 Presupuesto anual: 25.000 USD</p> <p>Duración: meses 1-36</p>
6) Difusión de los resultados (publicación de resultados en revistas internacionales, notas de prensa, asociaciones de pacientes, etc.)	Realización de un workshop regional anual invitando expertos internacionales, charlas en la Semana del Conocimiento del Cerebro, charlas en congresos nacionales de la especialidad, participación en programas de divulgación científica	Esto se realizará en diversas oportunidades a medida que los resultados obtenidos lo ameriten	<p>1) Dos charlas de divulgación abiertas a todo público al año</p> <p>2) Una charla en un congreso nacional al año</p> <p>3) Una entrevista o aparición en medios de difusión masiva al año</p>	<p>ETAPA 4 Presupuesto anual: 5000 USD</p> <p>Duración: meses 19-36</p>

			4) Participación en eventos de difusión organizados por el BSE	
6) Visibilidad/ reconocimiento social del BSE	Identificación del BSE como empresa colaboradora con estudios de alto nivel realizados en el IPMon en el ámbito del trauma del sistema nervioso	El BSE aparecerá en forma inmediata en los agradecimientos de los artículos publicados en revistas internacionales y nacionales, en congresos nacionales e internacionales, en cursos nacionales e internacionales, en entrevistas en medios de comunicación, y en charlas de difusión para público general, en charlas a escolares y liceales cuando visitan el IPMon, en la página web del IPMon y colocación de logo del BSE en la puerta del Laboratorio. Participación de investigadores del IPMon en eventos realizados por el BSE	1) Agradecimiento al BSE en al menos 2 artículos científicos en revistas internacionales por año 2) Agradecimiento al BSE en al menos 2 congresos científicos nacionales o internacionales por año 3) Agradecimiento al BSE en al menos 1 curso científicos nacional o internacional por año 4) Agradecimiento al BSE en 2 charlas por año para liceales y escolares	ETAPA 1 Presupuesto anual: 10.000 USD Duración: meses 1-36

			que visiten el IPMon	
			5) Presencia del logo del BSE en la página web del IPMon así como físicamente en la puerta del laboratorio	

Distribución de tareas

1) El BSE:

- presentará el protocolo de investigación al comité de ética clínica que corresponda.
- coordinará la toma de muestras sanguíneas, su procesamiento inicial (separación de células y suero)
- su codificación anónima
- seguimiento clínico protocolizado de los pacientes
- integración de los datos en conjunto con los investigadores del IPMon
- formará recursos humanos relacionados al proyecto y a sus aplicaciones clínicas

2) El IPMon contribuirá a:

- redactar y aprobar el protocolo de investigación por parte del comité de ética del IPMon así como el que corresponda a la parte clínica propiamente dicha.
- diseño del protocolo experimental detallado
- una vez obtenidas las muestras, éstas serán procesadas por sus investigadores para la cuantificación de biomarcadores proteicos en sangre, de biomarcadores derivados de exosomas sanguíneos, y se realizarán estudios genómicos
- establecimiento y mantención de banco de muestras a -80°C
- procesamiento general de los datos obtenidos de las cuantificaciones de los biomarcadores, proveyendo de tablas que asocien los biomarcadores a cada código de paciente
- integración de los datos en conjunto con los investigadores del BSE
- formará recursos humanos relacionados al proyecto y a sus aplicaciones clínicas
- organizará 1 workshop regional anual con invitados de centros de referencia internacionales
- presentará proyectos a fuentes de cofinanciación

Estrategia experimental detallada

1) Grupos a comparar:

- TEC severo, TEC moderado, TEC leve, injurias asociadas que no incluyan al sistema nervioso, controles sanos

2) Criterios de inclusión:

Serán incluidos aquellos pacientes que hayan sufrido un TEC grave o moderado y aquellos que con un TEC leve presenten factores de riesgo para evolución tórpida y

persistencia de sintomatología que afecte la función, reintegro laboral y calidad de vida.

3) El estudio se realizará de forma ciega en lo que respecta al conocimiento de qué códigos corresponden a individuos sanos, con lesiones cerebrales o con politrauma sin lesiones del sistema nervioso.

4) Toma de muestras:

- En el caso del estudio prospectivo, se tomará muestras de sangre a las 12, 24, 48 horas y a los 7, 14, 30, 60 y 90 días post lesión y al año. Este cronograma de extracción de muestras sería independiente del curso del tratamiento del paciente no determinando en ningún caso la prolongación de tiempo de temporaria.

- En el caso del estudio retrospectivo, se tomarán muestras de sangre de pacientes evolucionados en seguimiento en la CSM (hasta 2-3 años posteriores).

Marcadores específicos a evaluar

Si bien este proyecto pretende evaluar primariamente los biomarcadores descritos abajo, es clave la generación de bancos de muestras para la evaluación futura de diferentes biomarcadores que puedan surgir de investigaciones internacionales o nacionales. Es por esto que se detallan algunos para su evaluación inmediata y se plantean algunos posibles de evaluación futura:

- 1) Proteínas en Suero/plasma: NSE, Tau, NF-H, NF-L, UCHL1, GFAP.
- 2) Exosomas plasmáticos: genómica (RNAseq) y proteómica
- 3) Células sanguíneas (excluyendo eritrocitos): genómica (secuenciación masiva de todo el genoma) o secuenciación de genes concretos con posible valor pronóstico (ejemplo APOE, COMT, TNFalpha) dependiendo de los fondos disponibles.
- 4) Se guardarán muestras para posible evaluación metabolómica en el futuro.

Aportes del BSE al proyecto

- 1) Equipo de profesionales encargados de las actividades clínicas asistenciales y de investigación, incluyendo especialmente la comunicación con los pacientes, establecimiento de criterios de inclusión, reclutamiento de pacientes, obtención de historias clínicas protocolizadas, coordinación de obtención de muestras, generación de sistema de etiquetado anónimo de muestras, etc.
- 2) La población de pacientes a estudiar.
- 3) Aportación económica como se detalla en la Tabla N° 1 y con el calendario detallado en la Tabla N° 2 contra informe de avance (por adelantado y a partir del segundo año contra informe aprobado).

Aportes del IPMon al proyecto

Debe destacarse que el único grupo de investigación en el país que trabaja en estudios preclínicos de trauma cerebral y medular es el dirigido por el Dr. Hugo

Peluffo (Prof. Agdo. en régimen de DT, Departamento de Histología, Facultad de Medicina, UDELAR, en régimen de cooperación institucional con el IP Montevideo). Así mismo, la concentración en un mismo instituto del personal experto en técnicas de secuenciado y de análisis de sus resultados, así como de trauma cerebral y sus mecanismos fisiopatológicos, hace del IPMon un lugar único para desarrollar este tipo de proyectos. Es por esto que los aportes del IPMon al proyecto pueden resumirse en:

1) *Equipo de profesionales encargados de la purificación y cuantificación de los diferentes tipos de biomarcadores:*

- **Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica** (Dr. Hugo Peluffo, Dra. Natalia Lago, MSc Luciana Negro, Lic. Daniela Ali y un estudiante de Maestría o Doctorado a contratar)

El **Dr. Hugo Peluffo** realizó sus estudios doctorales en la Universidad Autónoma de Barcelona en modelos de lesión aguda de cerebro postnatal y estrategias neuroprotectoras mediante terapias anti-inflamatorias y terapia génica. Trabajó por períodos de 3-4 meses en varios laboratorios punteros en la Universidad de California-San Francisco (UCSF-USA), en la Universidad de Birmingham de Alabama (UAB-USA), el King's College de Londres y la Royal Holloway University of London. Comenzó sus estudios tempranamente en el año 1994 en mecanismos de muerte neuronal y neuroinflamación en el Instituto de Investigaciones Clemente Estable bajo la dirección de Dr. Luis Barbeito, y a partir de ese momento ha continuado ligado a la temática de neurodegeneración, trauma y neuroinflamación. Este trabajo se refleja en la publicación de más de 25 artículos en revistas internacionales de prestigio. Ha obtenido diversos cargos docentes y es actualmente Profesor Agregado (G4, DT) en el Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la UDELAR. Desde el año 2007 trabaja en el IPMon, habiendo obtenido el reconocimiento como Investigador Independiente (Jefe del Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica) en el año 2014. Ha formado a diversos estudiantes de postgrado así como de grado directamente, y ha participado como tribunal de tesis de Maestría y de Doctorado.

La investigación desarrollada por la **Dra. Natalia Lago** se ha focalizado en la comprensión de la regeneración neuronal así como en aspectos de la inflamación después de un daño al sistema nervioso. Brevemente, del 1999 al 2002, la Dra. Lago, fue parte del grupo de investigación de Neuroinflamación y Estrés Oxidativo liderado por el Profesor Juan Hidalgo. Durante este periodo, realizó su tesis de maestría en el estudio de las funciones de las metalotioneínas bajo condiciones de estrés y luego de una lesión traumática cerebral, siendo co-autora de 4 publicaciones y 5 presentaciones de posters en diferentes congresos. Luego, pasó a ser parte del grupo de Neuroplasticidad y Regeneración liderado por el Profesor Xavier Navarro donde realizó su tesis doctoral. Durante este tiempo, la Dra. Lago adquirió experiencia en el campo de la lesión de nervio periférico y regeneración trabajando principalmente en modelos animales de lesión nerviosa, como la cirugía de nervio ciático incluyendo la reparación, y la evaluación de la regeneración mediante pruebas electrofisiológicas de conducción nerviosa, comportamiento y medidas histológicas. Como resultado de este periodo, publicó 13 artículos científicos y varias presentaciones a congresos internacionales ya sea en forma de posters o de comunicaciones orales. Muchos de los resultados de su

investigación fueron incluidos en el proyecto europeo Cyberhand sobre neuroprótesis. Luego de finalizar su doctorado, realizó una estadía post-doctoral de 3 años en el grupo liderado por el Profesor Stephen McMahon en el King's College London donde continuó con su especialización en el campo de la regeneración nerviosa y neuroprótesis, añadiendo técnicas nuevas de biología molecular y terapia génica a su formación, publicando 5 artículos científicos. Desde el 2009, la Dra. Lago trabaja como investigadora asistente en el IPMon. Desde que llegó, ha puesto a punto diversos modelos animales de lesión nerviosa así como modelos de dolor crónico inflamatorio y neuropático. Además, desde hace 4 años se ha especializado en el estudio de la neuroinflamación luego de una lesión medular siendo el único grupo en el país que trabaja con este tipo de modelos animales.

Además de los investigadores del Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica, contribuirán indirectamente al proyecto:

- Unidad de Biología Molecular (Dr. Carlos Robello, director de Unidad)
- Unidad de Bioinformática (Hugo Naya, director de Unidad)

Este equipo realizará la evaluación de los posibles biomarcadores a cuantificar, usando tanto información publicada como contactos personales con centros que se encuentran analizando este tipo de muestras. Así mismo, procesará los datos que surjan de las cuantificaciones de biomarcadores, analizando su validez, especificidad y reproducibilidad. Se trata de un trabajo complejo, especialmente en el caso de datos genómicos, que necesita de un trabajo conjunto de profesionales especializados en diversas áreas.

2) Contactos con centros de referencia mundiales en trauma del sistema nervioso y sus mecanismos fisiopatológicos.

- Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN) del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona (España, <http://www.neurotrauma.com/>). Este grupo, liderado por el Dr. Juan Sahuquillo, realiza estudios clínicos en pacientes con trauma del sistema nervioso y es parte del consorcio CENTER-TBI (22 países Europeos, 20.000 pacientes). El grupo de Neuroinflamación y Terapia Génica posee trabajos en colaboración con ellos, existiendo el aporte de muestras de cerebro de pacientes de trauma cerebral por parte del equipo del UNINN que procesamos en nuestro laboratorio. La estrecha colaboración también se refleja en que uno de sus integrantes (el Dr. Hugo Peluffo) asistió regularmente a sus seminarios durante 1 año, y actuó como miembro del tribunal de Tesis de Doctorado de uno de los miembros del UNINN, defendida en Barcelona en el año 2015.

- Laboratorio de Neuroplasticidad y Regeneración del Instituto de Neurociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona, liderado por el Dr. Xavier Navarro (http://inc.uab.cat/Castellano/#!/Xavier-Navarro_461_1). Una integrante de nuestro equipo realizó allí su doctorado y una estancia de un año recientemente, generando colaboraciones científicas actuales. De hecho dos de los investigadores principales de ese grupo han venido al país a participar en cursos internacionales. Se trata de un laboratorio con amplia experiencia tanto en el campo del neurotrauma como de las neuroprótesis. Ya poseemos diversos artículos publicados en conjunto y algunos a punto de ser enviados para su consideración en revistas internacionales.

- Colaboramos con el Dr. Dorian McGavern del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) de los National Institutes of Health (NIH) de EEUU. La MSc Luciana Negro de nuestro laboratorio ha realizado allí una pasantía de investigación en un nuevo modelo de trauma cerebral que se realiza en este laboratorio. Además, utilizan la estrategia puntera de la microscopía de dos fotones para observar el cerebro vivo en los momentos inmediatamente posteriores al trauma. Debe destacarse además que este grupo mostró en una publicación reciente en la prestigiosa revista Nature, que los tratamientos transcraneales con pequeñas moléculas solubles en modelos animales de trauma cerebral son posibles y pueden inducir neuroprotección.

3) *Nexo con instituciones que hacen posible una cofinanciación del proyecto como:*

- CSIC (UDELAR)-Vinculación Universidad-Sociedad-Producción (VUSP) (<http://www.csic.edu.uy/renderPage/index/pageld/125>). Hemos confirmado con CSIC que el BSE podría presentarse en la modalidad 2, la CSIC aporta 600.000\$ y el BSE al menos 400.000\$. Es **ventanilla abierta**, lo cual implica que no hay plazos para presentarse.

- Proyectos ANII-Alianza Academia-Empresa (<http://www.anii.org.uy/apoyos/innovacion/28/alianza-academia--empresa/>)

- ANII programas de formación (<http://www.anii.org.uy/apoyos/formacion/>), que posibilitan el financiamiento de estadías en centros internacionales de referencia. Este llamado **cierra generalmente en el mes de agosto** todos los años.

- donaciones a la Universidad de la República o PEDECIBA (investigadores integran ambos). "De acuerdo a la ley 16736, se incorporan los beneficios que reciben las empresas de la ley 16226 - Artículo 462 a aquellas que realicen donaciones a las fundaciones instituidas por la UdelaR u otras capaces de recibir fondos de donaciones especiales, y que esas empresas sean contribuyentes del impuesto a las Rentas de la Industria y el Comercio, Impuesto a las Actividades Agropecuarias, Impuesto a las Rentas Agropecuarias e Impuesto al Patrimonio. Esto hace una recuperación de entre 75 a 81% de lo aportado como donación". Este llamado **cierra todos los años en el mes de marzo**.

De lograrse la cofinanciación o descuento por donaciones esto integraría parte del presupuesto total.

El IPMon no aportará fondos en efectivo. En el ámbito de la investigación biomédica nacional e internacional, los institutos de investigación invariablemente funcionan en base a fondos concursables, no aportando directamente financiación para los proyectos. Su aporte fundamental se encuentra en la infraestructura, el know-how, el capital humano, y los contactos en centros de referencia. Es por esto que los aportes directos e indirectos del IPMon (y FMed-UDELAR por convenio) al presente proyecto pueden resumirse en la siguiente tabla:

Personal del Lab. NTG dedicado al	% Tiempo dedicado al proyecto	Monto que esto representa	Observaciones

proyecto		(USD)	
Hugo Peluffo	50%	43500	En convenio con FMed
Natalia Lago	40%	16400	
Luciana Negro	30%	11172	En convenio con FMed
Daniela Ali	30%	7442	En convenio con MTSS
Recursos generales del IPMon asociados al proyecto	Tiempo/Inversión total/año	Monto que esto representa	Observaciones
Infraestructura general	80.000/año	96.000	40% del tiempo del laboratorio insume el proyecto por un periodo de 3 años.
Mantenimiento del banco de muestras a -80°C		2550	Insumos para mantenimiento por 36 meses a -80°C
Utilización del secuenciador automático		2550	Se estima 5 dólares de amortización por muestras (500)
Tiempo de uso del centro de cálculo asociado al procesamiento bioinformático de la secuenciación masiva	12 meses	U\$S 600/muestra	El costo por procesamiento de muestra, (hs RRHH; almacenamiento, diseño y correlación de datos) se estima uno a uno con costos de referencia de mercado de procesamiento de genoma completo. Costo total 1200 dólares por muestra dónde el secuenciado implica 600 dólares en reactivos del monto total.