



Universidad Nacional de Córdoba
República Argentina

CUDAP: EXP-UNC:63191/2012

CÓRDOBA, **28 DIC** 2012

VISTO:

Las presentes actuaciones en las que la Secretaría de Ciencia y Tecnología propone celebrar un Convenio Específico de Asistencia Técnica e Investigación Aplicada y su Anexo I, con la "Fundación Maní Argentino" de la localidad General Cabrera -Provincia de Córdoba-, a los fines de llevar a cabo un plan de cooperación e intercambio técnico entre FMA e ISIDSA; y

CONSIDERANDO:

Que se ajusta a las disposiciones de la Ordenanza HCS N° 6/12 y demás normas complementarias;

Lo informado a fojas 39 por la Secretaría de Planificación y Gestión Institucional;

Lo dictaminado por la Dirección de Asuntos Jurídicos bajo el n° 51456;

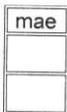
Por ello, y en uso de las atribuciones conferidas mediante Resolución HCS 344/99,

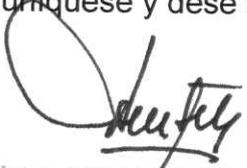
LA Rectora de la Universidad Nacional de Córdoba

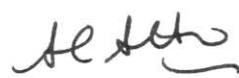
RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Aprobar el Convenio Específico de Asistencia Técnica e Investigación Aplicada que con su respectivo Anexo I, obra a fojas 1/9 y cuya fotocopia integra el cuerpo de la presente, a celebrar entre esta Casa y la "Fundación Maní Argentino" de la localidad General Cabrera -Provincia de Córdoba- a los fines de que se trata, y suscribirlo.

ARTÍCULO 2°.- Comuníquese y dése cuenta al H. Consejo Superior.




Mgter. JHON BORETTO
SECRETARIO GENERAL
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA


Dra. SILVIA CAROLINA SCOTTO
RECTORA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

RESOLUCIÓN N°.: 3295



ISIDSA Universidad Nacional de Córdoba
Instituto Superior de Investigación Desarrollo y Servicio en Alimentos



CONVENIO ESPECIFICO DE ASISTENCIA TECNICA E INVESTIGACION APLICADA

Entre la Universidad Nacional de Córdoba, que vehiculizará su actuación a través del Instituto Superior de Investigación Desarrollo y Servicios en Alimentos, en adelante el ISIDSA, dependiente de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, de acuerdo a lo estipulado en su Estatuto (Res. N° 102/04) representado en este acto por la Prof. Dra. Carolina Scotto, Rectora de la Universidad Nacional de Córdoba y el Prof. Dr. Pablo Ribotta, Director del ISIDSA (Res N° 2047-2012), con domicilio en Avda. Filloy S/N de la Ciudad Universitaria - Córdoba, por una parte; y la Fundación Maní Argentino, en adelante la FMA, representada en este acto por el Presidente del Consejo de Administración, el Ing. Agr. Juan Alcorta, D.N.I. N° 10.544.986 con domicilio en calle 9 de Julio 479, de la Ciudad de General Cabrera, Provincia de Córdoba, por la otra parte; acuerdan en celebrar el presente Convenio, el cual se sujetará a las siguientes cláusulas y condiciones:

PRIMERA: OBJETIVOS DEL CONVENIO: Convencidas las partes de la necesidad de una estrecha colaboración entre ellas para propender a la generación de tecnologías relevantes al país y el desarrollo de los recursos aplicables a tal fin, convienen en dirigir sus esfuerzos comunes a la obtención de los siguientes objetivos generales:

- 1) Llevar a cabo un plan de cooperación e intercambio técnico entre **FMA e ISIDSA**.-
- 2) Seleccionar proyectos de investigación y/o desarrollo de interés directo de las partes y proceder a su ejecución en la forma y tiempo que se convengan en cada caso, por escrito, en forma de Anexos los cuales pasarán a formar parte del presente Convenio.-



SEGUNDA: CONTRIBUCION DEL ISIDSA: El ISIDSA se compromete a: 1) Cumplimentar los objetivos señalados en la cláusula primera, a través de la realización de tareas de intercambio y cooperación técnica que se acuerden en las líneas de acción detalladas en los Anexos que se tomarán como parte integrante del presente convenio; 2) Contribuir con personal y equipos existentes en el ISIDSA; 3) Evaluar los pedidos de cooperación técnica en los plazos que se acuerden en cada caso; 4) Designar un responsable técnico para los programas de investigación y/o desarrollo establecidos en los Anexos ; 5) Entregar informes parciales y finales sobre los proyectos, en los plazos fijados y explicitado en los Anexos y Protocolos de Trabajo, donde se expongan los resultados logrados, sus fundamentos técnicos científicos y métodos empleados para su obtención, así como las consideraciones de los investigadores respecto de los mismos, de forma de que la FMA pueda editar y hacer extensión de los conocimientos adquiridos; 6) Presentar los resultados de los proyectos en los eventos en los cuales la FMA solicite su presentación; 7) El personal y los investigadores que participarán en el desarrollo del proyecto establecido en los Anexos , atenderán con la debida diligencia los requerimientos de la FUNDACION, dentro de los términos fijados en EL Anexo I y protocolo de trabajo y presupuesto que forma parte del presente Convenio.

TERCERA: CONTRIBUCION DE LA FUNDACIÓN MANI ARGENTINO. La FMA se compromete a: 1) Cumplimentar los objetivos señalados en la cláusula primera a través de la realización de tareas de cooperación e intercambio técnico que se acuerden en cada caso en las líneas de acción detalladas en los Anexos ; 2) Contribuir con los locales, muebles, servicios, equipamientos, personal técnico y administrativo ya existentes en su estructura que no afecte su operatividad, para el logro de los objetivos de los programas de investigación establecidos en los Anexos; 3) Realizar los aportes dinerarios al ISIDSA que se fijen en cada Anexo en el tiempo y forma que allí se estipule; 4) Publicar, divulgar y hacer extensión de los conocimientos adquiridos y de los resultados de los diferentes proyectos realizados en conjunto.-



10110
3/11

CUARTA: Los proyectos a los que se hace referencia en la cláusula PRIMERA punto 2) que integrarán el presente Convenio en forma de Anexos, a los cuales denominaremos "ANEXOS COMPLEMENTARIOS" constará de Hipótesis de Trabajo, Fundamentos, Estado del Arte, Objetivos del estudio, Cronograma de Tareas, Profesionales intervinientes con especificación de nombres, cargos, DNI y sus respectivas funciones, Presupuesto detallado, Esquema de asignación de fondos por parte de la FMA y Mecanismo de rendición de cuentas y presentación de informes por parte del ISIDSA.-

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD Y PATENTE: Los resultados y toda la información obtenida en forma conjunta a través de los programas de investigación establecidos en los Anexos, podrán ser editados o divulgados con el acuerdo previo de las partes, quienes en su oportunidad establecerán las condiciones. En cualquier caso, toda publicación o documento relacionado con este instrumento, hará siempre referencia al presente convenio firmado. Especialmente se tendrá en cuenta no afectar en forma alguna intereses de terceros no involucrados en la investigación que puedan resultar en reclamos de ningún tipo. Los derechos de propiedad intelectual, obtenidos como consecuencia de los proyectos realizados, se definirá de común acuerdo conforme con los aportes de cada una de las partes.-

SEXTA: VIGENCIA DEL CONVENIO: El convenio tendrá una vigencia de 3 (TRES) años a partir de su firma y la renovación será automática por iguales períodos salvo denuncia de las partes efectuada con una antelación no menor de 90 (noventa) días corridos a la fecha en que se desee darlo por concluido.-

SEPTIMA: RESCISIÓN: Si alguna de las partes omitiera subsanar cualquier incumplimiento de sus obligaciones contractuales en un período de 15 (quince) días a partir de notificación por la otra de tal incumplimiento, la otra parte puede dar por terminado el contrato en forma inmediata mediante notificación escrita.

OCTAVA: Para cualquier divergencia emergente del presente convenio las partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de Córdoba.-



En la ciudad de Córdoba, a los días del mes de del año dos mil doce y
previa lectura y ratificación, se firman tres ejemplares de un mismo tenor y a un
solo efecto.-

4/12


Dr. PABLO RIBOTTA
DIRECTOR
Instituto Superior de Investigación,
Desarrollo y Servicios en Alimentos
SFCyT - UNC

5 fm

Proyecto de Investigación
Protocolo de Trabajo y Presupuesto

ANEXO I

Evaluación del riesgo del consumo de maní infectado con *Thecaphora frezii*

Objetivos:

Se propone la realización de bioensayos a través del desarrollo de un modelo de ingesta experimental sub-crónico en ratas Wistar, con el fin de obtener datos que permitan determinar los posibles efectos de la exposición en animales de experimentación, y su predicción sobre la salud humana.

Introducción y Fundamentos:

En general el desarrollo de un bioensayo crónico, de acuerdo a su objetivo se pueden obtener resultados respecto a:

- Suministro de datos sobre los efectos en la salud a los niveles de exposición humana
- Identificación de agentes cancerígenos y causantes de efectos tóxicos.
- Caracterización de la curva dosis-respuesta.
- Proporcionar datos para probar hipótesis sobre el modo de acción.

En la práctica, para seleccionar el diseño del bioensayo se deben priorizar las acciones de acuerdo al principal objetivo definido del estudio. Teniendo en cuenta la solicitud presentada por la Fundación Maní Argentino, se realizarán bioensayos tendientes a obtener datos que permitan predecir posibles efectos tóxicos a la exposición de *Thecaphora frezii* mediante la ingestión de maní contaminado.

Hipótesis de trabajo.

Este hongo produce una enfermedad en la planta que se denomina carbón de maní, la que ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a que pasó de ser un problema local a una enfermedad generalizada sobre el área manisera núcleo de la provincia de Córdoba. Sus esporas pueden ser transportadas por el viento, en la semilla e incluso en la maquinaria agrícola, produciendo la dispersión del mismo. *T. frezii* produce teliosporas que se encuentran en el suelo, afectando solamente a los frutos y produciendo semillas parcial o totalmente carbonosas, con la característica que las plantas de maní no presentan síntomas evidentes de la enfermedad hasta el momento de la cosecha de los frutos.

En la actualidad no se encuentran reportes sobre la posible fisiopatogenia y producción de metabolitos de *T. frezii*, que pudieran contaminar y permanecer en los frutos y de su posible acción toxicológica.

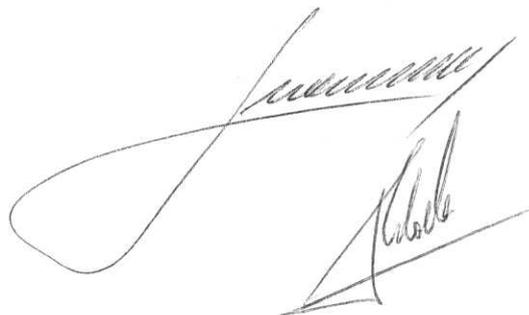


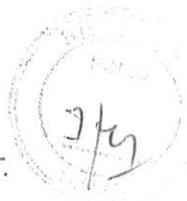
Desarrollo de la propuesta

- 1) Selección del diseño del bioensayo*:
 - a) Selección e implementación del mecanismo de exposición oral.
 - b) Selección, preparación y administración de las dosis y dietas en las posibles formas seleccionadas.
 - c) Determinación del inóculo e infección de semillas con *T. frezii*.
 - d) Selección y constitución de los lotes de animales teniendo en cuenta las principales variables y controles como dosis, sexo, edad, etc.
 - e) Definición de los tiempos de exposición de los diferentes lotes a diferentes períodos para la realización de los parámetros estipulados.
- 2) Parámetros a determinar:
 - a) Parámetros nutricionales: Peso, ganancia de peso, consumo de alimentos, etc.
 - b) Hematología: Recuento leucocitario total y diferencial, recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, concentración de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).
 - c) Perfil bioquímico: glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio, colesterol total, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total.
 - d) Selección de órganos blancos y estudios histopatológicos: Órganos blanco (principalmente hígado, riñón, pulmón y bazo). Preparación de improntas, coloraciones específicas y análisis histopatológico.
- 3) Estudios de genotoxicidad:
 - a) Determinación de la posible fragmentación del ADN mediante el ensayo del cometa en células de órganos blanco.
- 4) Detección de posibles micotoxinas que pudiera producir el hongo sobre maní y en cultivos líquidos
- 5) Análisis, integración de resultados y conclusiones.

(*) Durante el desarrollo experimental del proyecto se trabajará cumpliendo con las normas de seguridad y bioseguridad vigentes: -Ley Nacional N° 19.587. Higiene y Seguridad en el Trabajo. Decreto N° 351/79 -Ley Nacional N° 24.557. Riesgos en el Trabajo. Decreto N° 170 y 334 -Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. 3ra Edición. 2005. OMS. Ginebra. Los operadores manipularán el material en cabinas de contención biológica para evitar la dispersión de dicho material. Un procedimiento similar se aplicará al manejo de solventes con la salvedad de que se utilizará una cabina con extracción de gases. En el caso de los cultivos biológicos, para su eliminación sin riesgos, se procederá a la esterilización por autoclave. El modelo experimental de animales de laboratorio se realizará bajo las normas bioéticas estipuladas en el Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación (Canadian council on animal care).

Nota: Se propone un modelo sub-crónico teniendo en cuenta el tiempo y costo con respecto al de un modelo crónico, el que podría desarrollarse en una segunda etapa, al igual que la realización de





estudios sobre mutagénesis y detección de otros metabolitos secundarios, que pudiera producir *T. frezii* sobre maní en condiciones de campo y acopio.

Investigadores intervinientes:

- Dr. Héctor Ramón Rubinstein: Responsable del proyecto.
- Dr. Daniel Wunderlin, Lic. Silvina Arias: Metodologías cromatográficas (HPLC, GC-masa, etc.)
- Dr. Martín Theumer, Lic. Verónica Mary: Modelo experimental animales de laboratorio, metodologías genotoxicidad, estudios histopatológicos.
- Lic. Santiago Otaiza: parámetros nutricionales, perfil bioquímico, biofermentador.

Duración del proyecto

Tendrá una duración de doce (12) meses a partir del primer desembolso.

Cronograma de actividades:

Evaluación del riesgo del consumo de maní infectado con <i>Thecaphora frezii</i>													
Actividades		Meses											
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
Selección del diseño del bioensayo	a)												
	b)												
	c)												
	d)												
	e)												
Parámetros a determinar	a)												
	b)												
	c)												
	d)												
Estudios de genotoxicidad													
Detección de posibles micotoxinas													
Entrega primer informe													
Análisis, integración de resultados y conclusiones.													
Entrega informe final													

Bibliografía:

Report of the Consultation Meeting on Sub-chronic and Chronic Toxicity/Carcinogenicity Testing. OECD (Rome, 1995).

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. EPA (2005).

Carbón del maní (*thecaphora frezii*): Su incidencia en rotaciones de cultivo. Marraro Acuña, F., Haro, R. J. (2011) EEA INTA Manfredi.

http://www.inta.gov.ar/manfredi/info/boletines/reuycong/prodvegetal08/reuycongpv2011/RyC%202011_10mani.pdf

Aspectos biológicos y epidemiológicos del carbón del maní (*Arachis hypogaea* L.) causado por *Thecaphora frezii* Carranza & Lindquist. Marinelli, A.; G.J. March y C. Oddino. Agriscientia (2008). Vol XXV. 1:1-5.

Astiz Gassó, M. M. Lovisolo, M. Mollá Kralj, A. Histopatología del carbon *thecaphora frezii* en *arachis hypogaea*. (2010) Laboratorio de semillas "Santa Catalina", Instituto Fitotecnico Santa Catalina F.C.A. y F. (UNLP). Facultad de Ciencias Agrarias. (UNLZ).

<http://www.inta.gov.ar/manfredi/info/boletines/reuycong/prodvegetal08/jormani2010/RyC%20201012mani.pdf>

Issues in the Design and Interpretation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies in Rodents: Approaches to Dose Selection. Rhomberg, LR, Baetcke, K, Blancato, J, Bus, J, Cohen, S, Conolly, R, Dixit R, Doe, J, Ekelman, K, Fenner-Crisp, P, Harvey, P, Hattis, D, Jacobs, A, Jacobson-Kram, D, Lewandowski, T, Liteplo, R, Pelkonen, O, Rice, J, Somers, D, Turturro, A, West, W, Olin, S. Crit Rev. Toxicol. 37 (9) 729 - 837 (2007).

Experimental mycotoxicoses in mice. Individual and combined effects of dietary exposure to fumonisins and AFB1. José Casado, Martín Theumer, Diana Masih, Sofía Chulze and Héctor R. Rubinstein Food Chem toxicol. 39(6): 89-96. 2001.

Immunobiological effects of AFB1 and AFB1+FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. Theumer MG, Lopez AG, Masih DT Chulze SN And Rubinstein HR. Toxicology 186(1-2):161-172. 2003.

Subchronic mycotoxicoses in rats. Histopathological changes and modulation of the sphinganine to sphingosine (Sa:So) ratio imbalance induced by *Fusarium verticillioides* culture material, due to the coexistence of aflatoxin B1 in the diet. Theumer MG, López AG, Aoki MP, Cánepa MC, and Rubinstein HR. Food Chem Toxicol. Mar;46(3):967-77. 2008

Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: Assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B1, and oxidative stress biomarkers status. Theumer MG, Cánepa MC, López AG, Mary VS, Dambolena JS, and Rubinstein HR. Toxicology 268(1-2):104-110. 2010



9/7/23

Presupuesto :

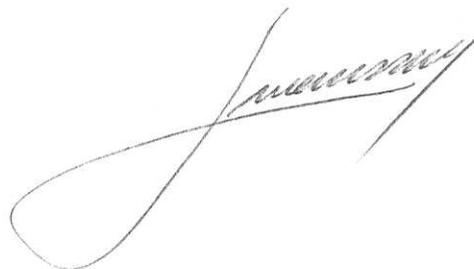
Material descartable y de vidrio. Columnas HPLC, estándares, marcadores, etc. Solventes calidad HPLC. Reactivos químicos, medios de cultivos celulares y microbiológicos, colorantes, etc. Columnas de inmovilización. Insumos para bioterio, ratas y alimento. Mantenimiento y manejo animales de laboratorio.	\$ 50.000
Honorarios personal involucrado en el proyecto (1 Senior, 2 junior medio tiempo por 12 meses)	\$ 120.000
Servicios técnicos de terceros.	\$ 15.000
Comisiones UNC:	\$ 27.750
	<u>TOTAL: \$ 212.750</u>

Los aportes por parte de la Fundación Maní Argentino se realizarán en tres cuotas, de acuerdo al siguiente detalle:

1. 30 % antes de iniciar el proyecto,
2. 30 % a los seis meses contra primer informe,
3. 40 % a los doce meses contra entrega informe final.

Los aportes serán realizados por la Fundación Maní Argentino contra la presentación de los comprobantes legales correspondientes de parte de la UNC / ISIDSA, a saber: Facturas, Recibos, Notas de Débito, etc. Los mismos deben ser confeccionados a nombre de FUNDACIÓN MANI ARGENTINO, CUIT 30-70778739-9, con dirección en 9 de Julio 479, General Cabrera, Provincia de Córdoba. Condición ante IVA: EXENTO. Condición ante el impuesto a las GANANCIAS: EXENTO. Condición ante el impuesto a los INGRESOS BRUTOS: EXENTO.

Para la realización de los aportes, la UNC / ISIDSA proveerá los datos bancarios completos para la realización de las transferencias bancarias respectivas, los datos impositivos de la institución, así como las personas y datos de contacto con quien se debe tomar contacto para la gestión administrativa del presente convenio.



Dr. PABLO RIBOTTI
DIRECTOR
Instituto Superior de Investigación,
Desarrollo y Servicios en Alimentos
SI - UNC