

Anexo I

Convenio entre CONICET y WTF Crops SRL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-346-APN-GDCT#CONICET

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 4 de Mayo de 2022

Referencia: Convenio de Colaboracion CONICET-WTF Crops S.R.L.

VISTO el Expediente EX-2022-38326570- -APN-DCP#CONICET del Registro de este Consejo Nacional y
CONSIDERANDO:

Que el citado expediente tramita la aprobación de un convenio de Colaboración entre este Consejo Nacional y WTF Crops S.R.L.

Que el objeto del citado convenio con Consejo Nacional es que las PARTES colaboren en la identificación de fitocannabinoides intervinientes en la neurogénesis hipocampal adulta.

Que por RESOL-2019-1223-APN-DIR#CONICET se aprobó el modelo de Convenio de Colaboración.

Que el presente Convenio respeta en sus términos el Convenio aprobado por la Resolución mencionada en el acápite anterior.

Que tanto en la RESOL-2019-1934-APN-DIR#CONICET, como en la RESOL-2020-2186-APN-DIR#CONICET se delega la firma de los Convenios de Colaboración en el titular de la Gerencia de Desarrollo Científico y Tecnológico.

Que por RESOL-2021-893-APN-DIR#CONICET de fecha 31 de Mayo de 2021, se asignaron funciones de Gerente a cargo de Desarrollo Científico y Tecnológico a la Profesora Liliana Catalina SACCO.

Que el dictado de la presente medida se efectúa en uso de las atribuciones conferidas por los Decretos N° 1661/69, 310/07; la Resolución de Directorio N° RESOL-2020-2186-APN-DIR#CONICET conforme se detalla en el ANEXO IF-2020-78873178-APN-GAL#CONICET que integra la citada Resolución y RESOL-2021-893-APN-DIR#CONICET.

Por ello,

LA GERENTA A CARGO DE LA GERENCIA DE DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO DEL
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Apruébese el texto del Convenio de Colaboración entre este Consejo Nacional y WTF Crops S.R.L. , que obra como anexo IF-2022-42028168-APN-DCP#CONICET y forma parte de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Regístrese, comuníquese a los interesados y a la Unidad de Auditoría Interna. Cumplido, archívese.

Digitally signed by SACCO Liliana Catalina
Date: 2022.05.04 11:27:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Liliana Catalina Sacco
Directora
Gerencia de Desarrollo Científico y Tecnológico
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.04 11:27:28 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Anexo

Número: IF-2022-42028168-APN-DCP#CONICET

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 29 de Abril de 2022

Referencia: Convenio de Colaboración CONICET- WTF CROPS SRL

CONVENIO DE COLABORACION

Entre el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, denominado en adelante el "CONICET", representado en este acto por la Gerenta de Desarrollo Científico y Tecnológico, Prof. Liliana Sacco, con domicilio en Godoy Cruz N° 2290 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por una parte; y WTF Crops S.R.L. denominada en adelante LA CONTRAPARTE, representada en este acto por el Sr. Guillermo Faggioni en su carácter de Socio Gerente, con domicilio en Nicolas Repetto 65, piso 3, depto. 15, CABA, por la otra; y en conjunto denominadas las "PARTES", acuerdan celebrar el presente Convenio de Colaboración, el cual se sujetará a las siguientes cláusulas y condiciones:

ANTECEDENTES.

- o Que el Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. Eduardo De Robertis" con sede en la Facultad de Medicina de la UBA, es Unidad Ejecutora del CONICET desde el año 2006, y cuenta con casi 100 años de reconocida trayectoria en investigaciones científicas.
- o Que LA CONTRAPARTE es una empresa constituida para producir Cannabis con fines medicinales para el mercado local y extranjero y a su vez, sus integrantes, cuentan con formación y una larga trayectoria en el cultivo de plantas ornamentales.
- o Que las PARTES comparten el interés por promover investigaciones que relacionen temas de salud y neurociencia.

PRIMERA. OBJETO.

El presente convenio tiene como objeto que las PARTES colaboren en la identificación de fitocannabinoides intervinientes en la neurogénesis hipocampal adulta.

A este fin, las Partes acuerdan llevar adelante el Plan de Trabajo que se adjunta al presente como Anexo I.

SEGUNDA. UNIDAD EJECUTORA/LUGAR DE TRABAJO.

CONICET designa como Unidad Ejecutora para el desarrollo de las actividades del presente convenio al Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. Eduardo De Robertis".

TERCERA. REPRESENTANTES TÉCNICOS.

Con el fin de establecer canales permanentes y fluidos de comunicación para el cumplimiento del presente Convenio, las PARTES designan los siguientes representantes técnicos:

Por CONICET: Silvina Laura Diaz, silvinalauradiaz@yahoo.com.ar

Por la CONTRAPARTE: Guillermo Faggioni, guillermofaggioni@gmail.com

CUARTA. OBLIGACIONES DE CONICET.

a. El CONICET se obliga a cumplir con el objeto del presente Convenio y desarrollar las tareas previstas en el Plan de Trabajo acordado en el Anexo I. El CONICET no está obligado a realizar tareas distintas de aquellas que expresamente se establecen en el Anexo I. De estar la CONTRAPARTE interesado en la ejecución de tareas no incluidas en el presente convenio, o si las mismas deben necesariamente realizarse por cuestiones no imputables al CONICET, éstas serán objeto de un acuerdo por separado entre las Partes o bien de una adenda al presente Convenio, según corresponda.

b. Aportar los recursos humanos detallados en el Anexo I.

c. Suministrar el lugar físico y la utilización del equipamiento existente con el objeto de desarrollar las tareas previstas en este convenio.

d. Presentar en tiempo y forma, a través de su Representante Técnico, los informes detallados en el Plan de Trabajo.

QUINTA. OBLIGACIONES DE LA CONTRAPARTE

a. Cumplir con el objeto del presente Convenio conforme el Plan de Trabajo acordado en el Anexo I.

- b. Suministrar los aportes necesarios para la ejecución de las tareas objeto del presente.
- c. Garantizar el cumplimiento de la normativa vigente y aplicable conforme se estipula en la cláusula Décimo Segunda.

SEXTA. AUSENCIA DE EROGACIONES PARA EL CONICET.

El presente Convenio no implicará erogaciones de ninguna naturaleza a cargo de CONICET.

SEPTIMA. PROPIEDAD INTELECTUAL – PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS.

- a. Cada Parte continúa siendo propietaria de sus propios conocimientos previos, de su know-how y/u otros resultados, protegidos o no, sea que estos hayan sido obtenidos con anterioridad a la firma de este Convenio, o desarrollados o adquiridos con independencia de las tareas previstas en el mismo.
- b. La propiedad de los resultados de las tareas conjuntas del presente convenio serán propiedad de CONTRAPARTE y CONICET de acuerdo al aporte intelectual realizado por el personal de cada una.
- c. Se entenderá por propiedad de los resultados de investigación a los efectos del presente Convenio a aquellos que sean susceptibles de protección por la legislación de patentes de invención o por otro tipo de registro legal, o aquellos resultados que no sean protegibles legalmente por patentes o por otro tipo de registro pero que puedan ser utilizados en el proceso productivo y adquieran por ello importancia económica.
- d. Las Partes acuerdan que el CONICET podrá disponer de toda información científica que surja con motivo de la realización del presente convenio para ser aplicada a futuros estudios e investigaciones científicas, como así también a los trabajos y desarrollos de sus investigadores. En particular, la CONTRAPARTE autoriza a CONICET a realizar las publicaciones científicas que considere.
- e. En los trabajos publicados constarán los autores, su grado de participación, así como el hecho de que el trabajo a publicar se origina en el presente Convenio.

OCTAVA. GARANTÍAS.

CONICET se compromete a llevar adelante las tareas a su cargo con la mayor diligencia debida, sin perjuicio de lo cual CONICET no garantiza el resultado de las mismas.

Asimismo, CONICET no garantiza la exclusividad de las tareas a su cargo en favor de la CONTRAPARTE

NOVENA. INDEMNIDAD.

Cada una de las Partes se compromete a mantener indemne a la otra respecto de cualquier reclamo judicial o extrajudicial que sus respectivos recursos humanos iniciaren contra la parte empleadora correspondiente, como

consecuencia o relacionado con la ejecución del presente Convenio.

DECIMA. PROHIBICIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS.

Las PARTES no podrán ceder a terceros los derechos derivados del presente Convenio, sin el consentimiento previo de la otra Parte.

DÉCIMO PRIMERA. PROPIEDAD DE LOS BIENES.

Los bienes muebles e inmuebles de LAS PARTES afectados a la ejecución del presente Convenio que se destinen al desarrollo de los planes de trabajo, o los que pudieran agregarse y/o utilizarse en el futuro, continuarán en el patrimonio de la parte a la que pertenecen, o con cuyos fondos hubiesen sido adquiridos, salvo determinación en contrario manifestada formalmente.

DÉCIMO SEGUNDA. SEGUROS:

a. Las partes deberán contar con la cobertura de seguro obligatorio. Los daños derivados de los actos u omisiones atribuidos a la impericia, negligencia, culpa o dolo de quienes estén afectados a las tareas derivadas de este Convenio, harán responsables a los autores de los actos u omisiones por los daños y perjuicios que generen.-

b. La cobertura por seguro será operativa para aquellas personas que participen en virtud del presente convenio y que sean ajenos a CONICET.-

DÉCIMO TERCERA. INDIVIDUALIDAD

El presente Convenio no constituye ningún tipo de sociedad, asociación o relación de dependencia o empleo entre las PARTES del mismo, y por lo tanto, las Partes no serán consideradas solidariamente responsables por ninguna cuestión de responsabilidad civil o laboral en las que hayan incurrido individualmente.

DÉCIMO CUARTA. UTILIZACIÓN DE LOGOS, NOMBRES, MARCAS Y/O EMBLEMAS.

Las PARTES no podrán utilizar los logos, nombres, marcas y/o emblemas de la otra sin previa autorización por escrito y envío del borrador de la publicación que se pretende realizar, de acuerdo a lo establecido por la Resolución D. N° 794/15 del CONICET. En los casos que los usos de logos, nombres, marcas y/o emblemas fueran con un fin económico se deberá contar con la autorización por escrito de las partes y se deberá hacer una valoración económica del uso.

DÉCIMO QUINTA. CONFIDENCIALIDAD.

Se considera información confidencial aquella que es clasificada como tal y que deberá ser considerada de esta manera hasta que se demuestre de manera fehaciente que la misma se encuentra en el dominio público de acuerdo con lo establecido por la ley de confidencialidad sobre información y productos que estén legítimamente bajo control de una persona y se divulgue indebidamente de manera contraria a los usos comerciales honestos 24.766.

Sin perjuicio de lo previsto en la Cláusula de PROPIEDAD INTELECTUAL, las Partes se comprometen a:

- a. No revelar a terceros ninguna información técnica sensible relacionada con el objeto del presente, sea con fines comerciales o científicos, ya sea anterior o subsiguiente a la firma del presente.
- b. Mantener estricta confidencialidad acerca de los trabajos que se realicen durante toda la vigencia del Convenio y por hasta un plazo de 5 años posteriores al vencimiento del presente.
- c. Tomar las medidas necesarias para que el personal que tuviera acceso a tal información no la revele a terceros y la mantenga estrictamente confidencial, asumiendo en forma personal quien así no obrare, la responsabilidad civil y/o penal que le fuera aplicable.
- d. Acordar por escrito qué aspectos de la información desarrollada podrán divulgarse o publicarse y en qué forma.

DÉCIMO SEXTA. DURACION. PRORROGA.

El presente CONVENIO tendrá una vigencia de DOS (2) años contados a partir del inicio de actividades, pudiendo prorrogarse por acuerdo escrito de las PARTES.

DÉCIMO SEPTIMA. RESCISION - RESOLUCIÓN SIN EXPRESIÓN DE CAUSA.

Las PARTES acuerdan que será causal de rescisión de este Convenio el incumplimiento de las obligaciones asumidas por alguna de las Partes.

El presente Convenio puede ser resuelto sin expresión de causa por cualquiera de las Partes mediante un aviso previo, por medio fehaciente, realizado con una anticipación no menor a los treinta (30) días de la fecha en que se pretende su resolución. La resolución no dará derecho a reclamar indemnización de ninguna naturaleza a ninguna de las PARTES.

En caso de existir trabajos en curso de ejecución las Partes se comprometen a mantener en vigencia el Convenio hasta la finalización de las actividades previstas en la medida en que cuenten con suficientes recursos asignados.

DÉCIMO OCTAVA. SOLUCIÓN DE CONTROVERSAS.

Ante cualquier controversia derivada de la aplicación o interpretación del presente convenio, las partes se comprometen a agotar las medidas tendientes a poner fin al conflicto a través de sus representantes técnicos, en caso de no poder arribar a un acuerdo se someterán a los Tribunales Federales de la Capital Federal

DÉCIMO NOVENA – NOTIFICACIONES.

A todos los efectos del presente Convenio, las PARTES constituyen domicilio en:

CONICET

Godoy Cruz 2290

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

Referencia: CONVENIO DE COLABORACION - CONICET – WTF CRPS SRL.

Gerente de Desarrollo Científico y Tecnológico



WTF CROPS SRL

Dr. Nicolas Repetto 65, 3° 15

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

AT. Guillermo Faggioni - Socio Gerente

O donde lo comuniquen fehacientemente en el futuro. Las comunicaciones se considerarán efectivamente cursadas y efectuadas cuando sean recibidas por el destinatario.

En prueba de conformidad se firman dos (2) ejemplares de un mismo tenor y a un solo efecto, en los lugares y fechas indicados en las firmas.

Anexo I: Plan de Trabajo



Antecedentes y objetivos

Cannabis sativa contiene numerosos principios activos denominados fitocannabinoides. Los mismos actúan sobre receptores del sistema nervioso, desencadenando una variedad de efectos, algunos de los cuales son relevantes para la medicina. Los cannabinoides endógenos facilitan la proliferación neuronal en el hipocampo adulto, mientras que se han reportado efectos contradictorios para los fitocannabinoides THC y CBD, sin reportes aún sobre el efecto específico de otros fitocannabinoides. El objetivo general del presente proyecto es estudiar el efecto de los fitocannabinoides sobre el proceso de neurogénesis en ratones.

Hasta el día de hoy, la mayor cantidad de estudios analizando el efecto de los cannabinoides sobre el proceso de neurogénesis ha sido realizado ya sea, investigando los efectos de los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides (anandamida y 2-araquidonoil-glicerol) o bien, empleando herramientas farmacológicas, como agonistas, agonistas inversos o antagonistas sintéticos (para ver una revisión del tema, se sugiere Prenderville & col. *British Journal of Pharmacology*, 2015; 172: 3950-63; Oddi & col., *Current Opinion in Pharmacology*, 2020, 50: 25-32). Sin embargo, existen más de 100 fitocannabinoides (siendo los más abundantes el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, 9-THC, y el cannabidiol, CBD) que están presentes en concentraciones no siempre conocidas en los aceites que se emplean con fines medicinales específicos. Estos compuestos pueden tener efectos específicos sobre el proceso de neurogénesis, los cuales podrían tener repercusiones sobre comportamientos de aprendizaje y más aún, sobre la memoria. A su vez, las variedades presentes de esos fitocannabinoides y sus concentraciones varían según el producto en cuestión y la variedad de planta de la que ha sido extraído. En este proyecto, elegiremos 3 aceites extraídos de diferentes variedades de la planta *Cannabis* y determinaremos las concentraciones de los fitocannabinoides más abundantes: 9-tetrahidrocannabinol (9-THC o THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), 8-tetrahidrocannabinol (8-THC) y ácido cannabidiólico (CBDa). En esta primera parte del proyecto estudiaremos los efectos neurogénicos de esos aceites con diferentes concentraciones para analizar si alguno de ellos (con mayor o menor contenido de los fitocannabinoides mencionados) tiene un efecto significativamente mejor que el vehículo.

En consecuencia, planteamos como objetivos específicos para este estudio:

- 1) Analizar el efecto sobre la proliferación neuronal en el hipocampo de ratones adultos que reciban un tratamiento crónico con aceites que contienen diferentes concentraciones de fitocannabinoides.
- 2) Estudiar el efecto sobre la supervivencia neuronal en el hipocampo de ratones adultos que reciban un tratamiento crónico con aceites que contienen diferentes concentraciones de fitocannabinoides.

Este proyecto ya cuenta con la aceptación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UBA, para llevar a cabo los procedimientos en el modelo animal propuesto.

La obtención de cantidades mínimas de la gama más amplia de extractos de *Cannabis* spp. presenta dificultades en cuanto al volumen de cultivo que ello requiere. Por otro lado la adquisición de algunos fitocannabinoides purificados tiene un costo muy elevado. El interés de asociarse con WTF Crops S.R.L. es poder contar con los cultivos iniciales para realizar las extracciones en nuestro laboratorio y obtener así la "materia prima" para nuestras experiencias. La CONTRAPARTE es una empresa constituida para producir *Cannabis* con fines medicinales para el mercado local y extranjero. Forman parte del equipo de trabajo de la empresa personal formado en Agronomía, Jardinería, y Producción Vegetal Orgánica, todos formados en la Facultad de Agronomía de la UBA, con una década de antigüedad en la tarea, y experiencia en planificación, dirección y supervisión en cultivo, multiplicación y engorde de especies hortícolas, aromáticas y ornamentales exóticas y nativas, esto

empleando recursos bióticos y abióticos.

En cuanto a este Convenio, será objeto específico del CONICET el trabajo de investigación sobre modelos animales así como la identificación de los distintos cannabinoides y sus concentraciones óptimas, mientras que será objeto específico de la CONTRAPARTE el cultivo y la identificación de las variedades de Cannabis sativa, Cannabis indica y/o Cannabis ruderalis que puedan proveer del material específico solicitado para el trabajo del CONICET.

A.- TAREAS A LLEVAR A CABO

Nº	Denominación	Descripción
1	Puesta a punto adm. oral	Evaluar la administración oral de aceites por gavaje oro-gástrico en ratones
2	Montaje de Instalaciones específicas	Preparación de los elementos y espacios adecuados para llevar a cabo el cultivo de las variedades que se requieran
3	Desarrollo Cultivo	Cultivo de las variedades propuestas en el proyecto bajo condiciones ambientales controladas
4	Extracción del aceite	Procesamiento de muestras de los diferentes cultivos para obtener los aceites a administrar
5	Cuantificación de principios activos	Determinación de las concentraciones de los principales fitocannabinoides en los aceites provenientes de distintas variedades de cultivo
6	Tratamiento de los animales y estudio de la neurogénesis	Administración crónica de los aceites a los ratones y estudio, luego de 4 semanas, del proceso de neurogénesis en el sistema nervioso de estos animales

B.- CRONOGRAMA DE TAREAS

Tarea	Año 1											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	X	X										
2	X	X										
3			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4					X			X			X	
5						X			X			X
6			X	X		X	X		X	X		X

Tarea	Año 2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1												
2												
3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4	X			X			X			X		
5		X			X			X			X	

6		X	X		X	X		X	X		X	X
---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---

C.- RESULTADOS ESPERADOS Y CAMPO DE APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

A) Resultados Esperados:

En cuanto a la extracción del aceite, esperamos poder extraer cantidades mínimas pero que sean suficientes para los ensayos planteados, así como poder contar con determinaciones precisas de los distintos fitocannabinoides presentes en los aceites. A nivel experimental, esperamos poder conocer la capacidad neurogénica de los aceites obtenidos de distintos cultivos, identificando cuáles fitocannabinoides pueden ser los más eficaces.

B) Campo de Aplicación:

Salud animal y humana, con potencial uso medicinal de los aceites producidos

D.- GRUPO DE TRABAJO

Apellido	Nombre	DNI	Institución	Cargo	Función
Diaz	Silvina	25612449	CONICET	Investigadora	Concepción y dirección
Stefani	Karen	39212184	CONICET	Becaria	Ejecución experim. y análisis de datos
Laura	Fandiño	35792455	WTF Crops	Producción	Desarrollo de Cultivo
Nicolas	Kester	35274140	WTF	Producción	Desarrollo de

			Crops		Cultivo
Dario	Weinstelbaum	22277220	WTF Crops	Jefe	Desarrollo de Cultivo

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.29 09:44:47 -03:00

Patricia del Valle Maccagno
Directora
Dirección de Convenios y Proyectos
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.29 09:44:47 -03:00

Anexo II

Proyecto de Investigación

FORMULARIO DE PRESENTACIÓN MODALIDAD A

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CANNABIS

La línea de Proyectos de Investigación y Desarrollo en Cannabis tiene por objetivo promover proyectos de investigación y desarrollo orientados a generar conocimientos y avances en las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados, sus usos clínicos y/o industriales y los aspectos sociales y culturales asociados. De esta manera, se propicia el fortalecimiento y la creación de nuevas capacidades en el sistema científico-tecnológico, que contribuyan al desarrollo e implementación de políticas públicas por parte de los gobiernos provinciales y municipales en la temática.

El siguiente formulario tiene por objetivo presentar y describir el proyecto de investigación y desarrollo orientado a fomentar y desarrollar las capacidades del sistema científico en torno a la temática del cannabis, y así, generar un impacto positivo en el desarrollo local, regional y nacional.

MODALIDAD A. Formulario presentación de "Proyectos de investigación y desarrollo orientados".

LÍNEA TEMÁTICA PROPUESTA <i>*Marque con una "X" el/los tema/s en el/los que hace foco la propuesta dentro de cada una de las líneas</i>	
1. La genética de las diferentes variedades de la planta de cannabis, jerarquizando las variedades locales en los diferentes territorios de nuestro país:	
1.1 Producción de variedades genéticas	
1.2 Técnicas de propagación asexual	
2. Las diferentes tecnologías asociadas a la producción de biomasa (flores):	
2.1 Buenas prácticas de cultivo (sala de cultivo, indoor, exterior, vivero, mixto, distintos tipos de cultivo)	
2.2 Estudios de nutrición vegetal	
2.3 Optimización de la producción orgánica	
2.4 Experimentos de fisiología vegetal para mejoramiento productivo	

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

3. Análisis químico, control de calidad y trazabilidad de las semillas: Detección de biomarcadores biológicos relacionados a concentraciones de cannabinoides	
4. Análisis químico, control de calidad y trazabilidad de la producción:	
4.1 Desarrollo de técnicas analíticas rápidas para determinar concentraciones de cannabinoides en aceites o diferentes preparados, flores, etc.	
4.2 Detección de biomarcadores biológicos relacionados a concentraciones de cannabinoides	
4.3 Ampliación de las diferentes categorías vigentes de productos de uso en la salud humana para la planta de cannabis y sus derivados	
4.4 Desarrollo de productos derivados del cannabis para uso medicinal en distintas formas de presentación, con buenas prácticas de cultivo y producción	
5. Producción de cannabis medicinal en diferentes formas:	
5.1 Farmacología. Análisis de evidencia	
5.2 Desarrollos de Ensayos clínicos observacionales abiertos para estudiar las propiedades terapéuticas de Cannabis y sus derivados con preparaciones artesanales, en diferentes patologías (epilepsia refractaria, dolor, autismo, enfermedades neurológicas, otras patologías)	
6. Estudios en modelos experimentales de la respuesta de cannabis en diferentes patologías:	
6.1 Modelos moleculares	
6.2 Análisis crítico de la evidencia clínica disponible	
6.3 Conocimiento del Sistema Endocannabinoide y sus componentes.	
6.4 Receptores. Ligandos Endógenos, vías de síntesis y degradación.	
6.5 Farmacocinética y Farmacodinamia	X
7. Desarrollo de productos derivados del cannabis para uso industrial: Innovaciones en procesamiento de cáñamo para obtención de <ul style="list-style-type: none"> - Fibra - Aceite de cannabis - Biocombustible - Cosmética - Papel - Ladrillos - Ccompost 	
8. Técnicas y manejo de cultivo.	
9. Adaptabilidad de germoplasma.	
10. Cannabis y salud: prácticas terapéuticas y modalidades de uso.	
11. Desarrollo económico y productivo: Trabajadores/as y cooperativismo cannábico; Economías comunitarias; Conformación de circuitos innovativos,	

Encadenamientos productivos/cadenas de valor locales en torno al cannabis;	
12. Derechos humanos y demandas de justicia:	
Detenciones, allanamientos y procesos judiciales a usuarios/as y cultivadores/as de cannabis.	
Activismo y militancia cannábica.	
Regulaciones y otras reformas legislativas.	
13. Historia de los usos y del cultivo de la planta de cannabis:	
Historia y desarrollo de la "cultura cannábica".	
El feminismo en el movimiento cannábico.	
14. Educación y medios de comunicación en torno al cannabis	
15. Otros (especificar): Efectos neurogénico, cognitivo y funcional	X

I. CARACTERIZACIÓN GENERAL

1. IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Título	Efectos de los principios activos de <i>Cannabis sativa</i> sobre el proceso de neurogénesis hipocampal adulta, el comportamiento asociado y la funcionalidad de las nuevas neuronas.
Duración total del proyecto (meses)	36 meses

2. **INSTITUCIÓN BENEFICIARIA (IB).** *Es la institución que lidera el proyecto y que recibe el financiamiento y ejecuta el plan de trabajo.*
Los grupos de investigación y desarrollo deberán pertenecer a Organismos nacionales de Ciencia y Tecnología (OCT), Universidades Nacionales o Universidades Privadas que integran el Consejo Interinstitucional de Ciencia y Tecnología (CICYT), creado mediante la Ley 25.467 de Ciencia, Tecnología e Innovación. También podrán pertenecer a organismos públicos científicos y tecnológicos de jurisdicciones provinciales y/o municipales.

Nombre	CONICET
Localidad:	CABA
Provincia:	-
Teléfono	4899-5400
Código postal:	C1425

3. **IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR/A RESPONSABLE (IR).** *Investigador/a responsable de la ejecución del proyecto.*

Apellido y nombre	Silvina Laura DIAZ
CUIT/CUIL (sin guiones)	27256124497
Correo electrónico:	silvinalauradiaz@yahoo.com.ar
Teléfono de contacto:	15 3083 2016
Cargo:	Investigadora Adjunta
Institución a la que pertenece:	CONICET

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

Localidad:	CABA
Provincia:	-

4. **UNIDAD ADMINISTRADORA DEL PROYECTO (UA).** *En caso de que el proyecto sea seleccionado, indicar cuál será la UA que administrará los fondos del Subsidio otorgado por el presente Programa.*
Se recuerda que, para la ejecución del proyecto, la IB y la UA suscribirán un Acta Compromiso de Rendición. Su firma implica que ambas instituciones declaran conocer las Bases del Programa y el Instructivo de Uso y Rendición vigentes y aceptan dichas condiciones.

Nombre de la UA:	Innovat		
Apellido y Nombre de la máxima autoridad:	Mc Donald, Isabel		
Cargo:	Presidente		
Dirección:	Avda. Rivadavia 1917		
Localidad:	CABA	Código postal:	1033AAB
Provincia:	-	Teléfono:	(011) 5218-7741
Correo electrónico:	innovat@innovat.org.ar		

5. **DATOS DEL/LA RESPONSABLE LEGAL DE LA INSTITUCIÓN**

Apellido y Nombre:	Liliana Sacco		
Institución de pertenencia:	CONICET		
Cargo:	Gerente de Desarrollo Científico Tecnológico		
Dirección:	Godoy Cruz 2290		
Localidad:	CABA	Código postal:	1425
Provincia:	-	Teléfono:	(011)4899-5400
Correo electrónico:	gdct@conicet.gov.ar		

6. **IDENTIFICACIÓN DE LOS/AS INTEGRANTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.** *Consiguar integrantes del organismo científico-tecnológico y, si corresponde, de otras organizaciones involucradas en el proyecto. Adicione a este cuadro las filas que necesite para agregar más integrantes*

Nombre y Apellido	CUIT/CUIL (sin guiones)	Correo Electrónico	Institución a la que pertenece	Rol en el proyecto (investigador/a, técnico/a, becario/a, estudiante,
-------------------	-------------------------	--------------------	--------------------------------	---

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

				experto/a técnico/a, funcionario/a, otros: aclarar)
Silvina Laura Diaz	27256124497	silvinalauradiaz@yahoo.com.ar	CONICET	Investigadora
Verónica Pastor	27308959126	verpastor@gmail.com	CONICET	Investigadora
Karen Melany Stefani	27392121841	karen.stefani.1995@gmail.com	CONICET	Becaria
Paola Rampoldi	27184141197	rampoldipaola@gmail.com	N.C.	Tesista Master en Neurociencia

7. ANTECEDENTES PROFESIONALES. *Describe sintéticamente los antecedentes profesionales de los/as integrantes claves del grupo de trabajo y adjunte los CVs abreviados (en no más de 3 carillas cada uno).*

La Dra. **Silvina Diaz**, Directora del proyecto, es Investigadora Adjunta de CONICET, dirige el Laboratorio de Neurogénesis Experimental en el IBCN desde 2013 y dedica su trabajo científico al estudio del proceso de neurogénesis en el hipocampo de ratones adultos desde 2007. Asimismo, realizó su Tesis doctoral (2002-2006) en la temática del síndrome de abstinencia a opioides. Tiene numerosas publicaciones en prestigiosas revistas internacionales, es actualmente titular de subsidios nacionales (PICT 2017 Equipo en formación; PICT 2019 Equipo formado; PIP 2021-2023) e internacionales (IBRO *Collaborative Research Grant* 2021), dirige becarios doctorales y postdoctoral de CONICET y es Profesora Adjunta Regular de la UBA en la Carrera Gestión integral de Bioterios en la UBA (FFyB). Entre 2019 y 2021 realizó una estancia en el prestigioso *Paris Brain Institute*, en Francia, donde trabajó en el desarrollo de la sofisticada técnica de fotometría de fibra, la cual permite el estudio in vivo de la actividad de un grupo de neuronas de interés mientras los animales realizan comportamientos específicos. Se adjunta CV resumido.

La Dra. **Verónica Pastor** es Investigadora Asistente de CONICET en el IBCN desde el año 2019. Su línea de investigación se enfoca en el estudio de la modulación farmacológica de estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la memoria asociada a cocaína en ratas adultas, contando con una amplia experiencia en la técnica de cirugía estereotáxica y administración intracerebral de fármacos. Participa como asesora en un proyecto de investigación clínica relacionado con el desorden de uso de alcohol (Intecnus y NEA, Bariloche) y es miembro de la Red de Investigación Clínica y Preclínica de Adicciones "RICPA". Durante su doctorado, se especializó en técnicas bioquímicas y conductuales para evaluar los efectos reforzantes o aversivos de la nicotina, incluyendo una estancia de capacitación en el exterior (P. Universidad Católica de Chile). Tiene numerosas publicaciones en el campo de las drogas de abuso y es titular de un subsidio internacional (ISN-CAEN Grant, 2021). Es, asimismo, Jefa de Trabajos Prácticos en la Facultad de Medicina de la UBA. Se adjunta CV resumido.

La Lic. en Cs. Biológicas **Karen M. Stefani** es becaria doctoral de CONICET dirigida por la Dra. Diaz desde abril de 2021. Se incorporó al Laboratorio de Neurogénesis Experimental en julio de 2018 y durante el último año de su carrera de grado se desempeñó como becaria del Consejo Interuniversitario Nacional. Durante estos años se entrenó en las técnicas de rutina del laboratorio, el uso de modelos animales e inició su tesis doctoral estudiando el proceso de neurogénesis en diversos modelos animales. Realizó una estancia de 3 meses en el *Paris Brain*

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

Institute donde tomó contacto con técnicas de punta como ARNseq, transparentización de tejidos, fotometría de fibra y uso de sofisticados microscopios (Light sheet, Apotomo). En este periodo, Karen ha sido coautora de 2 publicaciones científicas del laboratorio.

La Lic. en Ciencias Químicas **Ana Paola Rampoldi** tiene un Posgrado en Dirección de Empresas (UCA) y está actualmente cursando la Maestría en Neurociencias de la Universidad Favaloro. Posee antecedentes docentes y de investigación científica y 26 años de experiencia en áreas técnico-comerciales de la Industria Química, desarrollando negocios B2B con empresas líderes, predominantemente multinacionales. La Lic. Rampoldi quien realizará su tesis de Maestría en el marco de este proyecto, aportará su experticia en el área de la química sobre todo para las primeras etapas del proyecto.

II. PLAN DE TRABAJO

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Objetivo general
<p><i>Cannabis sativa</i> contiene numerosos principios activos denominados fitocannabinoides. Los mismos actúan sobre receptores del sistema nervioso, desencadenando una variedad de efectos, algunos de los cuales son relevantes para la medicina. Los cannabinoides endógenos (anandamida y 2 araquionilglicerol) facilitan la proliferación neuronal en el hipocampo adulto, mientras que se han reportado efectos opuestos para los fitocannabinoides tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), sin reportes aún sobre el efecto específico de otros fitocannabinoides. En general, los efectos pro-neurogénicos de cualquier molécula se relacionan con mejoras en conductas de aprendizaje y memoria, debido a la participación que tienen las nuevas neuronas en estos comportamientos. Hasta aquí, los estudios del efecto pro-neurogénico de los cannabinoides se han llevado a cabo con formulaciones con principios puros derivados del cannabis pero poco se conoce acerca de los efectos biológicos mencionados del aceite medicinal "Full spectrum" de cannabis. Es interesante resaltar que en estas presentaciones se da una sinergia entre los cannabinoides y terpenos, propiciando lo que se conoce como efecto "entourage". El objetivo general del presente proyecto es estudiar el efecto de los fitocannabinoides presentes en el aceite de uso común para pacientes sobre el proceso de neurogénesis en el hipocampo de ratones adultos, así como sus consecuencias conductuales y funcionales.</p>
Objetivos específicos
<p>1) Estudiar el efecto sobre la proliferación y la supervivencia neuronal en el hipocampo de ratones adultos que reciban un tratamiento crónico con aceites que contienen diferentes concentraciones de fitocannabinoides.</p> <p>2) Analizar la respuesta de ratones administrados crónicamente con aceites de cannabis en diferentes pruebas cognitivas dependientes del proceso de neurogénesis.</p> <p>3) Evaluar la seguridad del tratamiento crónico con aceite de cannabis en ratones luego de la suspensión de su administración.</p>

4) Investigar el efecto de los fitocannabinoides sobre la actividad específica de las neuronas inmaduras del hipocampo en ratones mientras éstos realizan una tarea de memoria específica.
Localización geográfica del proyecto
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Descripción detallada de las actividades que se prevén desarrollar en el marco del proyecto
<p>1) Evaluar la administración oral de aceites por vía oral en ratones. Tradicionalmente, la administración de los fitocannabinoides puros a modelos experimentales murinos ha sido llevada a cabo por vía intraperitoneal. Sin embargo, en este proyecto nos planteamos la necesidad de llevar a cabo un modelo que recopile la administración cotidiana a pacientes que reciben aceites medicinales, la cual se lleva a cabo por vía oral. Por esta razón llevaremos en principio una puesta a punto para evaluar volúmenes y frecuencia de la administración por sondaje oro-gástrico. Alternativamente, vamos a intentar administrar por vía oral voluntaria con pipeta directamente en la boca de los ratones o bien con el aceite mezclado en un cubo de gelatina del tipo <i>yummis</i>. La viabilidad de estas pruebas dependerá mayormente de la palatabilidad de las presentaciones. Si esta modalidad funcionara, sería ideal para reemplazar el sondaje y minimizar el estrés en los animales que se puede generar con esta técnica.</p> <p>2) Procesamiento de muestras de los diferentes cultivos para obtener los aceites "Full spectrum" a administrar. El material a cultivar será elegido por nuestro laboratorio y los cultivos serán provistos por la firma WTF Crops S.R.L. a través de un Convenio de colaboración firmado entre dicha Sociedad y CONICET (DI-2022-346). Los mismos serán procesados en el laboratorio para proceder a la obtención de los aceites (u otra matriz) a administrar a los animales.</p> <p>3) Determinación de las concentraciones de los principales fitocannabinoides en los aceites provenientes de distintas variedades de cultivo. En este proyecto se intenta identificar efectos neurogénicos producidos por diferentes fitocannabinoides, los cuales pueden presentarse a distintas concentraciones en cada preparado de aceite medicinal. Basándonos en el efecto "entourage" o relación sinérgica entre los cannabinoides y los terpenos, consideramos fundamental caracterizar las concentraciones de los diversos fitocannabinoides, al menos de los más abundantes, así como la presencia de los terpenos, en cada muestra de aceite a ensayar.</p> <p>4) Administración crónica de los aceites a ratones de ambos sexos y estudio del proceso de neurogénesis en el hipocampo de estos animales a edad adulta. Esta actividad consiste propiamente en el trabajo con los animales, a los cuales se les administrará diferentes aceites medicinales durante un período que en principio será de 4 semanas y al final de la experiencia se los sacrificará para realizar un estudio histológico de las diferentes etapas del proceso de neurogénesis hipocampal adulta.</p> <p>5) Análisis de la conducta de aprendizaje y memoria en animales que recibieron un tratamiento crónico con aceite de cannabis. El grado de afectación del proceso de neurogénesis suele ser evidenciable a través de pruebas de comportamiento en las cuales se evalúa el aprendizaje, la memoria o incluso la capacidad de separar</p>

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

(distinguir) patrones o contextos similares. Para ello llevaremos a cabo tareas como el test de reconocimiento de objetos y el test de separación de patrones en los diferentes grupos de ratones que recibieron un tratamiento prolongado con los aceites medicinales.

- 6) **Evaluar la seguridad del tratamiento crónico con cannabis.** Como es sabido, algunos componentes de los aceites medicinales, tales como el THC, pueden generar dependencia física. Sin embargo, la concentración de esos componentes en las preparaciones que usaremos es ínfima y no se espera ningún efecto al respecto. Para comprobar nuestra hipótesis, evaluaremos la seguridad de dichos aceites luego de suspender la administración crónica de los mismos a los ratones.
- 7) **Estudiar la activación neuronal en las células progenitoras del hipocampo en animales sometidos a pruebas cognitivas específicas y bajo los efectos del tratamiento sostenido con aceite de cannabis.** Se pondrá a punto y desarrollará la sofisticada técnica de fotometría de fibra en nuestro laboratorio para llevarla a cabo en ratones transgénicos (Nestin^{Cre}) que permiten estudiar la actividad específica de las neuronas progenitoras (en las cuales se expresa el filamento intermedio Nestina) mientras que los ratones llevan a cabo una tarea conductual determinada.

Descripción detallada de la estrategia metodológica prevista

- 1) **Evaluar la administración oral de aceites por sondaje oro-gástrico en ratones.** La administración oral se llevará a cabo por sondaje orogástrico de los ratones, empleando sondas rígidas o flexibles apropiadas para la especie en cuestión. Vale aclarar que la Directora del proyecto tiene la experticia suficiente para llevar a cabo dicha técnica y entrenar a los integrantes del equipo. De todas formas, se intentará inicialmente, entrenar a los ratones para administrar el aceite por pipeta directamente en la boca, evitando el estrés que pueda generar el sondaje repetido o bien mediante la elaboración de cubos de gelatina que contengan los aceites a ensayar.
- 2) **Procesamiento de muestras de los diferentes cultivos para obtener los aceites a administrar.** Las flores de distintos orígenes serán procesadas en nuestro laboratorio propiciando el desarrollo de un método estandarizado. Para la obtención de los fitocannabinoides utilizaremos una máquina de extracción, de espectro completo, con el fin de lograr condiciones estables y repetibles en cada muestra al mismo tiempo que se obtenga un estándar de calidad normalmente utilizado por los usuarios. Dicha máquina extractora permite obtener un aceite y también gomas tipo yummis. En esta etapa, contaremos con el asesoramiento de profesionales del IQUIMEFA (CONICET) - Cátedra de Farmacognosia de la FFyB-UBA.
- 3) **Determinación de las concentraciones de los principales fitocannabinoides en los aceites provenientes de distintas variedades de cultivo.** Las concentraciones de los fitocannabinoides presentes en el aceite que se obtiene a partir de las plantas de cannabis en forma estandarizada, pueden determinarse por técnicas de cromatografía líquida de alta eficiencia con detección ultravioleta (HPLC) complementada por cromatografía gaseosa con detección por espectrofotometría de masas (GC-MS). Esta etapa se realizará en el laboratorio especializado del IQUIMEFA - Cátedra de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, el cual brinda un servicio para realizar estas determinaciones. Este laboratorio tiene la capacidad para

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

llevar a cabo la determinación cuantitativa de 7 fitocannabinoides (tetrahidrocannabinol o THC; cannabidiol o CBD; ácido tetrahidrocannabinólico o THCA, ácido cannabidiólico o CBDA, cannabinol o CBN, cannabicromeno o CBC, cannabigerol o CBG). Asimismo, pueden hacer determinaciones cualitativas de otros principios. Esto nos permitirá conocer la ratio de los fitocannabinoides principales (CBD y THC), así como las concentraciones de otros principios como los terpenos que son también importantes en vista de nuestros objetivos experimentales. A partir de las determinaciones de estos fitocannabinoides podremos utilizar aceites con principios activos puros o diversas mezclas de estos principios, en los distintos grupos experimentales.

- 4) **Administración crónica de los aceites a ratones de ambos sexos y estudio del proceso de neurogénesis en el hipocampo de estos animales a edad adulta.** Trabajaremos con 4 grupos experimentales de 6 animales (3 machos y 3 hembras) cada grupo. Tres grupos recibirán distintos tratamientos de aceites medicinales y un cuarto será el grupo control que recibirá vehículo (aceite). Los animales serán administrados por 4 semanas según la manera en que se decida en la actividad n°1 (vía oral por sondaje o consumo voluntario). Esta forma de administración, difiere de la vía intraperitoneal clásica utilizada en la mayoría de los artículos científicos sobre neurogénesis ya que nuestro interés se centra en reproducir un modelo de administración similar al que llevan adelante los pacientes clínicos. Las condiciones del experimento fueron definidas y aprobadas por el Comité de ética en experimentación animal (CICUAL) de la Facultad de Medicina de la UBA (RESCD-2022-283). Al cabo de las 4 semanas de tratamiento con los diversos aceites medicinales, los animales de cada grupo experimental serán anestesiados profundamente (combinación de ketamina-xilazina) y perfundidos con paraformaldehído al 4%. Los cerebros serán disecados y procesados con micrótopo de congelación para la obtención de cortes seriados coronales a lo largo de todo el hipocampo. Estos tejidos serán criopreservados hasta realizar la técnica de inmunofluorescencia para la detección de marcadores de proliferación (Ki67) y sobrevida neuronal (BrdU; EdU) en cortes flotantes criopreservados. En particular, 1 y 4 semanas antes de la perfusión serán administrados el EdU (1 inyección de 25 mg/kg) y el BrdU (50 mg/kg; 2 inyecciones separadas de 2h), respectivamente, para poder identificar luego la sobrevida neuronal a 1 y 4 semanas. También se emplearán otros marcadores de diferenciación neuronal. Éstas son técnicas de rutina en nuestro laboratorio y hemos publicado numerosos artículos donde las llevamos a cabo (Diaz et al., 2012 *Molecular Psychiatry*, 2013, *European Journal of Neuroscience*; Foltran et al., 2019 *Frontiers in Cellular Neuroscience*; 2020 *ACS Chemical Neuroscience*; Resasco et al., 2021 *Behavioral Neuroscience*). La determinación de la expresión de los distintos marcadores neurogénicos se llevará a cabo mediante microscopio de fluorescencia y para la cuantificación se empleará el software ImageJ. Se determinará la densidad de neuronas de distintas edades en el GD de los animales tratados.
- 5) **Análisis de la conducta de aprendizaje y memoria en animales que recibieron un tratamiento crónico con aceite de cannabis.** Animales tratados según los grupos experimentales mencionados arriba serán evaluados en dos ensayos diferentes. Por un lado llevaremos a cabo el test de reconocimiento de objeto novedoso (NOR). Este test requiere una etapa de entrenamiento o habituación a la arena, en la que se coloca al animal durante 10 minutos en el campo abierto donde se llevará a cabo el test. Esto se realiza tres días seguidos y al cuarto día, el animal es colocado en la misma arena por 4

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

min pero en ella se colocan dos objetos idénticos (Pretest) que el animal, normalmente, explora por igual. Una hora más tarde, el animal es expuesto por 4 min a la misma arena, pero uno de los objetos es reemplazado por uno novedoso (Test). Si el animal reconoce la novedad, va a pasar más tiempo explorando ese nuevo objeto. Se calcula, luego, el índice de discriminación que representa la preferencia por el nuevo objeto y esa medida sirve para comparar el desempeño entre grupos experimentales. Se sabe que donde hay más neuronas nuevas (ya sea por aumento de proliferación o de supervivencia neuronal), la performance de los animales debería ser mejor.

El *object pattern separation* (OPS) es un ensayo similar al anterior en parte, pero sirve para determinar si el animal es capaz de distinguir 2 contextos o patrones muy similares. La habituación y el Pretest son similares al NOR pero al momento del Test, uno de los 2 objetos se desplaza una distancia sutil respecto de la ubicación en el Pretest. Si el animal reconoce el desplazamiento del objeto (es decir, es capaz de diferenciar ambos contextos), explorará más tiempo el objeto que ha sido movido. Se calcula el índice de discriminación de manera equivalente al NOR, lo cual permite comparar las performances de los grupos experimentales. En particular, se sabe que son específicamente las neuronas inmaduras (2 a 3 semanas de vida) las que están involucradas en el desempeño en el OPS.

Las pruebas conductuales descritas permitirán saber si hay diferencias entre los grupos experimentales y además, si estas diferencias se correlacionan con los potenciales efectos de los aceites sobre el proceso de neurogénesis adulta (tarea 4).

- 6) **Evaluar la seguridad del tratamiento crónico con cannabis.** Luego del tratamiento con aceite de cannabis durante 4 semanas, los ratones serán mantenidos en sus recintos sin tratamiento alguno durante 7 días. En ese período, estudiaremos la posible generación de dependencia física colocando a cada ratón durante 10 min en una arena (*open field*) en la cual se registrarán los siguientes signos: saltos, olfateos, sacudidas, ptosis, temblores, grooming, signo de Straub, marcha hacia atrás, castañeteo de dientes, disnea, diarrea y excavación, además del peso corporal (Gray et al., 2022, JPET). Dicha evaluación se llevará a cabo los días 1, 3, 5 y 7. Se calculará un score que permita comparar los grupos experimentales.
- 7) **Estudiar la activación neuronal en las células progenitoras del hipocampo en animales sometidos a pruebas cognitivas específicas y bajo los efectos del tratamiento sostenido con aceite de cannabis.** Recientemente, la IR de este proyecto realizó una estancia de 2 años y medio en el *Paris Brain Institute* de Francia, durante la cual participó en la puesta a punto y desarrollo de la moderna técnica de fotometría de fibra. Esta técnica refinada permite estudiar la actividad de neuronas específicas de una región cerebral mientras que el animal se mueve libremente y realiza una conducta específica. Los colaboradores franceses, los Dres. Nicolas Renier y Patricia Gaspar, han realizado la donación de un equipo de fotometría de fibra y optogenética a la Dra. Díaz, el cual estará listo para ser trasladado a la Argentina en junio próximo. La experiencia que la Dra. Díaz ganó en esta técnica se refleja en la reciente publicación del laboratorio de nuestros colaboradores (Topilko, Díaz et al., 2022, *Neuron*) y el objetivo ahora es poner a punto y desarrollar esta sofisticada técnica en nuestro país. La fotometría de fibra reúne herramientas ópticas y genéticas para traducir la actividad de neuronas que expresan indicadores de calcio codificados genéticamente en una señal óptica que puede ser medida fácilmente. La expresión de esos indicadores de calcio se logra a través de herramientas genéticas: por un lado se utilizan vectores virales que favorecen

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

la expresión del indicador de calcio en neuronas que expresan la recombinasa Cre y por otro lado, se requieren animales transgénicos que expresen dicha recombinasa en poblaciones neuronales específicas. Esta combinación de factores, permite una especificidad exquisita. Para iniciar el desarrollo de la fotometría de fibra, importamos en marzo último una línea de ratones modificados genéticamente (Nestin^{Cre}) que expresan la recombinasa Cre en neuronas Nestina*, permitiendo estudiar la actividad específica de estas neuronas progenitoras. En estos animales transgénicos se inyectará en el hipocampo, por medio de cirugía estereotáxica, un vector viral que expresa un indicador de Calcio dependiente de Cre (GCaMP17). Asimismo, vecino a esta población celular hipocámpal, se implantará durante la misma cirugía, una fibra óptica a través de la cual se enviarán pulsos de láser y se recuperarán los fotones emitidos por las neuronas que expresan el indicador de calcio. Estas señales emitidas serán analizadas para conocer la actividad del grupo neuronal que se relacionará a su vez con una conducta específica. Según los resultados planteados en la actividad 5 (correspondiente al objetivo 2), seleccionaremos la prueba conductual que reporte efectos estadísticamente significativos más marcados. Un grupo de animales naïf será sometido a la cirugía y luego de una semana de recuperación, realizarán la tarea de comportamiento elegida para registrar la actividad de las neuronas progenitoras durante la conducta de exploración del objeto. A posteriori, estos animales recibirán el aceite de cannabis o bien el vehículo de manera crónica y al cabo de 4 semanas, se repetirá el ensayo de comportamiento acoplado a la técnica de fotometría de fibra. Se compararán los resultados conductuales y de activación de neuronas progenitoras antes y después del tratamiento crónico con cannabis. A futuro, y dependiendo de los resultados, se proyecta también adquirir otro modelo de ratones modificados genéticamente que expresen la Cre en otro tipo celular de interés. De esta manera, se podría estudiar la actividad de otro grupo neuronal de interés luego de la exposición crónica a fitocannabinoides en una conducta relevante.

Descripción detallada de los **resultados esperados** del proyecto

Los resultados a esperar de nuestro proyecto se pueden agrupar en 3 grandes grupos: neurogénicos, conductuales y funcionales. Asimismo, hay una primera etapa más técnica que corresponde a la obtención de los aceites de cannabis, en la cual esperamos no tener mayores inconvenientes y lograr cantidades aceptables con concentraciones diferentes de fitocannabinoides según las determinaciones que serán llevadas a cabo por el laboratorio especializado.

En relación a los resultados vinculados al proceso de neurogénesis esperamos que, en primer término, nuestros experimentos corroboren el efecto pro-neurogénico (tanto en proliferación como en sobrevivencia) reportado para el CBD (Wolf et al., 2010, *Cell Communication and Signalling*; revisado en Luján & Valverde, 2020, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*). Esto es así ya que, a pesar de que en nuestro proyecto no emplearemos drogas puras, procuraremos utilizar al menos un aceite con alta ratio CBD:THC. Además de esta confirmación, también esperamos encontrar propiedades neurogénicas de alguno de los otros fitocannabinoides presentes en las muestras de aceites que vamos a ensayar, lo cual podría ser interesante para seguir, en un futuro, buscando mecanismos comunes que lleven a favorecer la neurogénesis.

Con respecto al efecto conductual, confiamos en que veremos una mejor performance de aquellos animales que reciban un aceite o mezcla con propiedades neurogénicas (verificadas en

el objetivo 1). El test de NOR, si bien es más sólido y más comúnmente empleado, no tiene vinculación directa a las neuronas inmaduras, como si lo tiene el test de OPS. Sin embargo, este último test es mucho más sensible a las condiciones ambientales y experimentales en general. Esta es la razón por la cual planteamos 2 ensayos conductuales con distintos readouts, para aumentar las posibilidades de ver un resultado que se correlacione con los efectos neurogénicos. En este grupo, también destacamos que, dado que no emplearemos aceites con niveles altos de fitocannabinoides adictivos, no esperamos encontrar manifestaciones típicas de un síndrome de abstinencia al suspender el tratamiento, verificando la seguridad de los tratamientos.

Finalmente, los estudios funcionales implicados en el último objetivo del proyecto pueden resultar muy ambiciosos y tomará ciertamente mucho tiempo su refinamiento para llegar a resultados reproducibles. Sin embargo, permitirá responder a una pregunta sumamente interesante y difícil de abordar con otras metodologías como es saber cómo se modifica la actividad de los progenitores neurales tras la exposición crónica a diversos fitocannabinoides. Es destacable que el estudio del efecto del cannabis sobre el proceso neurogénico nos permitirá desarrollar, en paralelo, una técnica de punta, fortaleciendo las capacidades científico-tecnológicas de nuestro laboratorio.

Impactos ambientales desfavorables o favorables asociados al proyecto y alternativas para su abordaje

N.C.

Indicar si se identifican **brechas de género** asociadas a la problemática central del proyecto y alternativas para su abordaje en caso de aplicar.

N.C.

Indicar si existen en la atención a demandas locales/regionales.

N.C.

2. METAS A ALCANZAR DURANTE EL DESARROLLO DEL PROYECTO.

**Especifique las metas cuantificables de la iniciativa en el tiempo. Añada las filas que se requieran para cada año de duración del proyecto*

*** El mes 1 se corresponde con la fecha de desembolso de los fondos*

****El plazo máximo de ejecución de los proyectos es de 3 años, no obstante se recomienda que los plazos sean los necesarios para el cumplimiento de los objetivos.*

El cronograma se relaciona en parte con el cronograma presentado en el Convenio de colaboración firmado por la IR como Responsable ante CONICET y la firma WTF Crops S.R.L.

Meta Año 1 / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Evaluación administración oral de aceites	X	X										
Obtención de aceites		X	X					X	X			
Determinación de concentración de fitocannabinoides			X						X			
Experimentos neurogénicos				X	X	X	X					
Experimentos conductuales										X	X	X
Meta Año 2 / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Obtención de aceites		X	X					X	X			
Determinación de concentración de fitocannabinoides			X						X			
Experimentos conductuales	X			X	X	X	X					
Experimentos funcionales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Presentación de resultados en reuniones									X	X		
Meta Año 3 / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Obtención de aceites	X	X										
Determinación de concentración de fitocannabinoides		X										
Experimentos funcionales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Presentación de resultados en reuniones, rendición e informe final									X	X	X	X

3. ENTREGABLES DURANTE EL DESARROLLO Y FINALIZACIÓN DEL PROYECTO

**Especifique el producto, resultado, documento, aporte al conocimiento, capacidad, etc., que se produce en el proyecto. Añade las filas que se requieran para cada año de duración del proyecto.*

*** El mes 1 se corresponde con la fecha de desembolso de los fondos.*

**** Se prevén 2 entregables al año.*

Entrega Año 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Definiciones de productos a administrar				X								
Informe de resultados neurogénicos								X				
Entrega Año 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Informe de resultados conductuales y de seguridad								X				
Informe de resultados funcionales parciales												X

4. ACTORES RELEVANTES, NO INTEGRANTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CENTRAL, PERO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL PROYECTO

Indique, si corresponde, los actores públicos y/o privados con los que deberá interactuar y que sean claves para otorgar factibilidad al proyecto de solución, desarrollo y/o implementación tecnológica.

Actor	Objetivo de la relación en el marco del proyecto
WTF Crops S.R.L.	Contraparte en el Convenio de colaboración firmado con CONICET (DI-2022-346) – Proveedores de las plantas de las cuales haremos la extracción de los aceites.
IQUIMEFA (UBA-CONICET) - Cátedra de Farmacognosia (FFyB-UBA)	Laboratorio que realizará la determinación cuantitativa de los fitocannabinoides en las muestras de aceites de cannabis y que nos asesorará respecto a la extracción de cannabis y obtención de los aceites medicinales.

5. ARTICULACIÓN INTERINSTITUCIONAL

Indicar si necesita asistencia del MINCYT o de las autoridades provinciales de CyT para el desarrollo de alguna vinculación con instituciones o empresas que considere estratégica para la propuesta.	N. C.
---	-------

6. AVALES. En caso de que el proyecto cuente con avales de instituciones, organizaciones productivas, organizaciones de la sociedad civil, etc., potenciales adoptantes del desarrollo propuesto, describa las razones por las cuales dicho aval se considera estratégico y que tipo de relaciones se espera que existan entre dicha/s organización/es y el grupo de investigación, durante el proyecto y luego de su finalización.

**Solo deberán indicarse los avales que acompañen la presentación mediante nota formal.*

Aval. <i>Indicar organización, etc.</i>	N.C.
Motivos por los que dicho aval resulta estratégico para el proyecto	

7. PRESUPUESTO.

Adicione a este cuadro las filas que necesite para agregar más ítems

La contraparte consiste de los siguientes ítems:

- Salarios de las 2 Investigadoras participantes durante los 3 años: \$10.000.000 (CONICET)
- Equipo de fotometría de fibra: US\$ 23.496,50 (aprox. \$4.000.000; Donación)
- Importación del equipo: \$ 400.000 IBRO (Collaborative Research Grant)
- Equipo de anestesia inhalatoria: \$1.200.000

Se describen a continuación los ítems solicitados indicándose el objetivo específico si corresponde o bien si es un costo transversal al proyecto (involucra todos los objetivos, 1-4). Debajo del cuadro se dan las justificaciones apropiadas para las compras propuestas

Objetivo general	Objetivos específicos	Rubro	Actividades (describa las actividades que justifican la solicitud de cada rubro)	Detalle de la adquisición	Cantidad	Monto estimado	Observaciones a tener en cuenta para su adquisición / disponibilidad en el mercado
	1-4	Insumo	1, 4, 5, 6, 7	Ratones C57BL/6 ¹	150	40.000	Acad. Nac. Med.

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

1-4	Servicio	1, 4, 5, 6, 7	Mantenimiento ratones ¹	-	50.000	@ bioterio IBCN
4	Servicio	7	Mantenimiento ratones transgénicos ¹		216.000	@ bioterio FCEN-UBA
1-4	Insumo	2	Semillas ²	40	360.000	Provisión local y del ext.
1-4	Insumo	2	Flores de cannabis ³		1.050.000	WTF Crops SRL
1-4	Insumo	2	Medio para obtención de aceites ⁴		20.000	
1-4	Equip.	2	Máq. extracción Levo II ⁵	1	100.000	Provisión del ext.
1-4	Servicio	2	Costos de importación máquina Levo II ⁵		300.000	
1-4	Servicio	3	Determinaciones cuantitativas ⁶	40	260.000	@ IQUIMEFA
1	Insumo	4, 7	Anticuerpos primarios ⁷	7	700.000	Provisión local y del exterior
1	Insumo	4	Kit EdU ⁷	3	420.000	Provisión del ext.
1	Insumo	4	Anticuerpo secundarios ⁷	4	240.000	
1	Insumo	4	BrdU puro ⁷	1	40.000	Provisión del ext.
1	Insumo	4	EdU puro ⁷	2	280.000	Provisión del ext.
1	Insumo	4	Alexa fluor-azida ⁷	2	100.000	Provisión del ext.
1-4	Insumo	1-7	Reactivos, sales y descartables ⁸	Varios	200.000	
2-4	Equip.	5-7	Computadora de mesa ⁹	1	200.000	
2,3	Equip.	5, 6	Cámara y trípode ⁹	1	30.000	
2,3	Equip.	5, 6	Licencia anual ANY-maze ¹⁰	1	150.000	Provisión del ext.
4	Insumos	7	Insumos para la técnica de fotometría de fibra ¹¹	Varios	300.000	Provisión del ext.
4	Equip.	7	Marco estereotáxico motorizado ¹²	1	1.600.000	Provisión local
4	Equip.	7	Lupa de pie ¹²	1	200.000	

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

4	Equip.	7	Nanoinyector para virus ¹²	1	350.000	Provisión del ext.
4	Equip.	7	Perforadora y fresas ¹²	1/15	30.000	
4	Equip.	7	Manta térmica regulable ¹²	1	25.000	
4	Insumos	7	Cemento Super Bond ¹³	3	162.000	Provisión del ext.
4	Insumos	7	Adenovirus ¹⁴	4	180.000	Provisión del ext.
1-4	Insumos	4-7	Reactivos para genotipificación ¹⁵	4 kits	80.000	
4	Insumos	7	Material para cirugías ¹⁵	Varios	150.000	
4	Insumos	7	Isoflurano; analgésicos y otras drogas ¹⁶	Varios	200.000	
4	Ins/Serv	7	Adquisición línea ratones transgénicos ¹⁷	1	400.000	Provisión del ext.
1-4	Servicio	1-7	Servicios varios ¹⁸		200.000	
1-4	Viajes y viáticos	1-7	Presentación Congreso intern. y nacional ¹⁹	2	500.000	
1-4	Public.	1-7	Inscripción Congresos ¹⁹	2	150.000	
1-4	Public.	1-7	Publicación en revista internacional ¹⁹	1	200.000	
			Gastos administrativos ²⁰		500.000	InnovaT
TOTAL					9.983.000	

Justificación del presupuesto solicitado

¹ Los 150 ratones de la cepa C57BL/6 que se plantean adquirir al Bioterio Central de la Academia Nacional de Medicina corresponden a los necesarios para cumplir con los objetivos 1 a 3 cuyo mantenimiento durante las etapas experimentales se llevará a cabo en el bioterio del propio IBCN. Según los resultados iniciales, podrán requerirse más animales. Por otro lado, los animales transgénicos son mantenidos actualmente en el Bioterio Central de la Fac. de Cs. Exactas y Naturales de la UBA.

² Se adquirirán semillas de diversos orígenes a fin de obtener la mayor variedad de perfiles de fitocannabinoides y terpenos.

³ Las flores son las materias primas que emplearemos para obtener aceites variados con distintas concentraciones de fitocannabinoides de los cuales seleccionaremos (o prepararemos los "blends") a testear en nuestro modelo experimental.

⁴ Para el proceso de extracción se requiere aceites, gelatina sin sabor u otros medios para obtener el aceite de cannabis.

IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

⁵ Se adquirirá una máquina extractora Levo II dado que permite obtener aceites "Full spectrum" de alta pureza y potencia, permite hacer presentaciones tipo *yummies* y limita los olores durante la extracción. Asimismo, se incluyen los costos de importación que se realizarán a través de una empresa importadora y el Servicio de Comercio Exterior de CONICET, para tramitación de RoeCyT.

⁶ Las determinaciones de los fitocannabinoides presentes en los aceites a administrar se realizará a través del STAN del IQUIMEFA.

⁷ La determinación de las distintas etapas del proceso de neurogénesis requiere del uso de anticuerpos específicos como marcadores de proliferación (Ki67), de diferenciación neuronal (GFAP, nestina, doblecortina, calbindina, calretinina, NeuN) y de sobrevida a través de los análogos de timidina como BrdU y EdU. La combinación de BrdU y EdU permite utilizar los mismos animales para determinar 2 edades diferentes de sobrevida neuronal, ahorrando recursos y sobre todo, la cantidad de ratones a emplear.

⁸ A lo largo del proyecto se requerirá la compra de insumos generales como sales para buffers, reactivos para determinación de pH, descartables como guantes, jeringas, agujas, sondas flexibles, tubos eppendorfs, tubos Falcon, etc.

⁹ Se propone la adquisición de una computadora para instalarla en la sala de experimentación conductual en el bioterio y poder registrar los animales en los experimentos de conducta, incluyendo los de seguridad y en los de fotometría de fibra. Asimismo, adquiriremos otra cámara y trípode similar al equipo que ya tenemos para poder registrar 2 animales al mismo tiempo, optimizando el tiempo de trabajo y las condiciones experimentales.

¹⁰ Adquisición de la licencia del software ANY-maze que permite registrar el video-seguimiento completo de los ratones en un sistema apto para estudiar distintos tipos de comportamiento. El costo propuesto corresponde al alquiler del software por un año. De necesitara más tiempo, repetiríamos la gestión. Esto lo decidimos así, ya que la compra del programa con acceso libre a las actualizaciones, supera los US\$6.000.

¹¹ La puesta a punto y el desarrollo de la técnica de fotometría va a requerir la compra de insumos como cables, sondas de fibra de vidrio, conectores, todo esto de distintos diámetros (1,25 ó 2,5 mm) y materiales (circonita, cerámica), adaptadores, soporte y dispositivos para colocar la fibra en una posición y distancia adecuada para el experimento en cuestión.

¹² Dado que las cirugías que debemos realizar para la técnica de fotometría de fibra requieren mucha precisión, demandan mucho tiempo y son muy delicadas, es indispensable contar con un marco de estereotaxia de uso exclusivo, en perfecto estado y con sistema motorizado para disminuir al máximo la tasa de errores. También requerimos una lupa de pie o de brazo para poder realizar las cirugías con la precisión debida. Por las mismas razones, la mejor manera de realizar la inyección de los virus es a través de nanoinyectores (en vez de jeringas Hamilton que pueden ser menos precisas) apropiados para nuestras condiciones experimentales. Para completar el equipamiento adecuado para estas cirugías largas, se requerirá una manta térmica regulable así como un taladro pequeño de dentista con las fresas correspondientes para la perforación delicada del cráneo.

¹³ Para realizar el cierre de la apertura quirúrgica sosteniendo en su lugar la fibra de vidrio se requiere un cemento dental muy resistente como el que proponemos adquirir.

¹⁴ Los adenovirus asociados (AAV1-syn-FLEX-jGCaMP7s-WPRE) son los vectores a inyectar intracerebralmente en los ratones transgénicos Nestin^{Cre} que nos permitirán expresar el indicador de calcio genéticamente modificado en las neuronas de interés.

¹⁵ El mantenimiento de la colonia de ratones transgénicos requiere la genotipificación regular de los individuos que van naciendo para definir los animales transgénicos y sus controles *wild type*.

¹⁶ Las cirugías estereotáxicas demandan diversos insumos como instrumental quirúrgico, suturas estériles, soluciones antisépticas, hisopos, gasas estériles, alcohol, las drogas anestésicas como el isoflurano o ketamina-xilazna en algunas ocasiones, analgésicos inyectables, locales, geles oftálmicos, etc.

¹⁷ Según los resultados que obtengamos con los ratones transgénicos que ya poseemos, podríamos proponer la adquisición de otra línea transgénica (que exprese la recombinasa Cre en algún tipo celular de interés) a un repositorio internacional acreditado. Se presupuesta un monto aproximado que cubra la adquisición de la línea, su importación y los servicios que ello implica.

¹⁸ A lo largo del proyecto se requerirá cubrir gastos varios de servicios como envío de correos, transporte de hielo seco, mantenimiento de equipo de anestesia inhalatoria, servicios de refacción o

adecuación de instalaciones para el desarrollo de los ensayos conductuales o las instalaciones eléctricas para el desarrollo de la técnica de fotometría de fibra.

¹⁹ Se prevé la divulgación de los resultados parciales que se vayan obteniendo en Congresos locales e internacionales, así como la publicación de los resultados finales en una revista científica internacional.

²⁰ Se presupuestan los gastos administrativos (5% según indicado) para la Unidad Administradora del financiamiento.

IMPORTANTE: El presupuesto solicitado debe sin excepción adecuarse estrictamente a los montos necesarios para la resolución o abordaje del desafío específicamente. No deben solicitar el presupuesto máximo permitido, sino el presupuesto necesario. El programa "Cannabis Argentina" a través de su Consejo Asesor evaluará los presupuestos para analizar su adecuación al plan de trabajo propuesto, siendo un ítem decisivo para la adjudicación del proyecto.



Firma y aclaración responsable legal de la IB

Firma y aclaración investigador responsable
Silvana Laura DIAZ, IR



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico**

Número: IF-2022-51490547-APN-GDCT#CONICET

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 23 de Mayo de 2022

Referencia: Proyecto Programa de Cannabis - Dra. Silvina Diaz

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Liliana Catalina Sacco
Date: 2022.05.23 17:34:26 -03:00

Liliana Catalina Sacco
Directora
Gerencia de Desarrollo Científico y Tecnológico
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Digitally signed by Liliana Catalina Sacco
Date: 2022.05.23 17:34:21 -03:00

Anexo III

Proyecto Cultivo de Cannabis

Características específicas del destinadas al Cultivo de Cannabis

Material biológico

Se importarán semillas/germoplasma según solicitud de laboratorio.

Condiciones de cultivo y variables

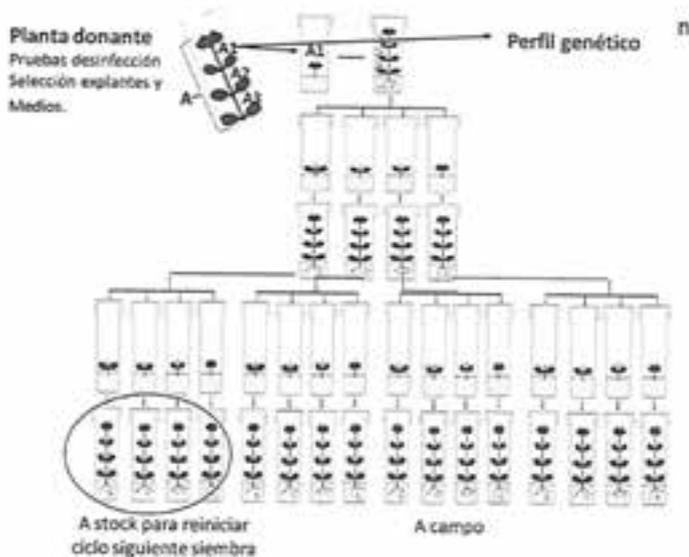
Se establecerán cultivos de plantas madre a partir de semillas provenientes del o de los bancos genéticos que cumplan con las condiciones indicadas por el proyecto de investigación. La etapa germinativa se realizará en una sala de germinación bajo luces LED y en macetines de 250 cc. en condiciones estériles, para garantizar su máximo poder germinativo y evitar la propagación de diversos patógenos, con sustrato inerte a base de fibra de coco, perlita y turba. Dichas madres servirán como donantes de esquejes para su multiplicación y utilización en el resto de las actividades propuestas. Las plantas así producidas serán luego cultivadas en cámara de cultivo. La etapa vegetativa y de floración se llevará a cabo en los invernaderos respectivos, utilizando el mismo sustrato, y realizando dos trasplantes. El primer trasplante se hará de los macetines a macetas de 3.5 l, y el segundo a macetas definitivas de 10 l. Tanto los plantines como las plantas en estados más avanzados de desarrollo se regarán a saturación y pH controlado entre 5.6 y 6.5. Se utilizarán dos fotoperiodos durante todo el desarrollo del cultivo, 18 horas de luz y 6 horas de oscuridad para plantines y plantas vegetando y 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad en las plantas en etapa de floración. Los valores de temperatura se mantendrán en un rango de entre 24 a 28 °C y la humedad relativa (HR%) en valores entre 50 y 70%.

El método de trasplante, cosecha y procesamiento es manual.

Durante el crecimiento vegetativo se realizan podas formativas, control de patógenos, tutorados y se aplicará una serie de fitosanitarios orgánicos, desde los estadios más tempranos de la planta. Aceite de neem, jabón potásico, tierra de diatomeas y extractos vegetales harán parte de los preventivos de aplicación foliar y sobre el sustrato. Se emplearán microorganismos benéficos que ayudarán a controlar y prevenir distintos tipos de plagas y patógenos como trichodermas y distintas especies de bacillus spp. Las aplicaciones de soluciones nutritivas empezarán a partir de la tercera semana de vida de las plantas, es decir una vez arrancada la etapa vegetativa. Los productos de cada línea a emplear serán diferentes en etapa vegetativa y en etapa de floración basados en la fisiología del cannabis y su nutrición. La cosecha se realizará cuando la mayoría de las inflorescencias tomen una apariencia compacta y los pistilos pasen de color blanco a color amarronado. Además, se observará el estado de maduración de los tricomas glandulares como criterio de cosecha, utilizando como parámetro cuando en su mayoría se encuentren de color blanquecino. Con una producción aproximada de 650 gramos de flores por planta con 60 días de ciclo vegetativo forzado y 60-70 días de floración.

Tarea Año 3	Mes											
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Obtención Semillas - Importación												
Siembra de plantas madre		x	x									
Producción de esquejes	x	x	x	x	x	x	x	x				
Trasplantes	x	x	x	x	x	x	x	x				
Crecimiento vegetativo de clones	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Inducción floral	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Cosecha y secado	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

ESQUEMA DE PROPAGACION



UBICACIÓN DEL CULTIVO Y LAS INSTALACIONES:

Domicilio: Ruta Provincial 210 KM 65,500
 Teléfono: +54 9 11 6913-9415
 Mail: hola@plantasyjardines.com.ar
 Código postal: 1980
 Localidad: Partido de Brandsen
 Provincia: Buenos Aires

INFRAESTRUCTURA DEL PROYECTO

INVERNADEROS, SALAS, DE CULTIVO EN INTERIOR E INSTALACIONES COMPLEMENTARIAS:

El cultivo se desarrollará en una serie de invernaderos (IRIE S.A.) diseñados, orientados y acondicionados para el desarrollo eficiente del cultivo de Cannabis. Estos cuentan con diversas particularidades basadas en la etapa de vida en la que se encuentran las plantas que contienen. El factor común es un diseño elevado que garantiza la disminución de la temperatura y evita la condensación de humedad, lo cual brinda una menor demanda de equipos de refrigeración y ventilación, además de evitar la posible formación de hongos. También cuentan con un sistema de riego automatizado (el cual tendrá como propósito mantener el porcentaje de humedad del sustrato en niveles óptimos), iluminación complementaria, sistemas de oscurecimiento y ventilación.

Los sistemas de riego se abastecen del tanque de suministro ubicado anexo a los invernaderos. Para las actividades de producción se diferenciarán zonas dentro del invernáculo según los requerimientos tecnológicos de cada etapa productiva:

- Zona de germinación, plantas madre, esquejes y manipulación (1 módulo)
- Zona de crecimiento vegetativo (1 módulo de cultivo)
- Zona de floración (2 módulos de cultivo)

Cultivo de plantas (Zonas de germinación, plantas madre, esquejes en crecimiento vegetativo y floración)

	Invernadero vegetativo	Invernadero floración	Germinación, esquejes, plantas madre y manipulación
Área total (m2)	20	63	17
Área cultivable (m2)	15	43	13
Iluminación LED	Si	Si	Si
Sistema de riego por goteo	Si	Si	No
Ventilación pasiva y cenital	Si	Si	Si
Sistema de oscurecimiento	No	Si	Si
Sistema de calefacción	Si	Si	Si

INSTALACIONES COMPLEMENTARIAS

Para poder mantener los protocolos de seguridad fitosanitaria y un correcto flujo de producción en el que se asegure la preservación de la materia vegetal y sus buenas prácticas de manejo, la post cosecha y secado, el acopio, la manipulación y procesamiento por parte del personal capacitado, junto con las tareas de desinfección del personal y de las herramientas, se destinarán áreas dentro de los invernaderos.

- Sala de secado.
- Sala de manicura (deshojado).
- Sala de acopio y refrigeración.

Todas las instalaciones complementarias estarán equipadas con el instrumental necesario y condiciones de higiene y seguridad con el objetivo de garantizar la calidad y la correcta trazabilidad de toda la materia vegetal y sus derivados.

Condiciones generales de almacenamiento para materia prima botánica, aproximadamente:

Fresca: 15-20 °C / Seca -25 - 0 °C.

Protegido de la luz. Aproximadamente 38-42% HR.

Disposición de desechos:

Los restos vegetales, serán utilizados en compuestos biológicamente activos para ser incorporados como materia orgánica al sitio de cultivo mediante distintos sistemas una vez procesados y que no posean capacidad reproductiva ni psicoactiva alguna.

MEDIDAS DE SEGURIDAD

- Cerco perimetral
- CCTV
- Alarma

MEDIDAS DE CONTROL Y CONTENCIÓN

El desarrollo de las actividades del proyecto será registrado de manera actualizada en un libro foliado donde se asentarán todas las actividades relacionadas con el manejo de las plantas que se realicen dentro de las instalaciones, incluyendo un registro de ingreso de personal, materiales, operaciones con las plantas, incluyendo recorte de hojas, tomas de muestras para análisis o prueba, embolsado de inflorescencias, cosecha, destrucción del material. La descripción será clara y detallada, indicándose la localización y la identidad de los materiales manipulados. Se incluirá en el mismo la nómina del personal técnico autorizado para trabajar en las instalaciones, la que se actualizará indicando fecha de alta y baja de cada técnico autorizado, así como de los visitantes ocasionales.

Se registrará periódicamente todas las existencias de materiales, incluyendo: ingresos (altas), indicando origen, y egresos (bajas) de material regulado, incluyendo el nombre y rótulo de cada material, la fecha de ingreso/egreso de los materiales, y su localización dentro de las instalaciones; la cantidad de plantas ingresada/egresada y la producción de material de propagación.

Todo material vegetal, tales como plantas, muestras, material propagativo y descartes serán manejados bajo condiciones que garanticen que los mismos no sean liberados al medio y sólo serán tratados según lo autorizado en el protocolo de manejo.

Todo el material vegetal generado permanecerá en todo momento dentro de las instalaciones habilitadas. El transporte del material vegetal entre áreas se realizará en envases herméticos sellados y rotulados de acuerdo con las condiciones establecidas en los procedimientos de tratamiento del material.

Dentro de las cámaras de cultivo, los materiales serán identificados en todo momento a fin de garantizar la trazabilidad desde su origen.

Todos los insumos de cultivo como macetas, mangueras, regadores, bandejas, etc., serán lavados con agua y agentes de limpieza, y luego reutilizados.

Todo el personal trabajará con el equipamiento especial que garantizará el contacto seguro con las plantas.

TRAZABILIDAD

Dentro del invernáculo/predio los materiales estarán identificados en todo momento con el mismo rótulo que figura en los libros a fin de garantizar y controlar la trazabilidad desde su origen.

La trazabilidad funcionará como herramienta de consulta, análisis de datos y seguridad. Se contemplarán todos los estadios, desde las semillas hasta el producto final.

Para garantizar la trazabilidad interna del material, cada planta madre lograda será identificada con un código único y cada procedimiento será rigurosamente documentado. Al igual que las plantas madre, se identificará cada esqueje con el mismo sistema de codificación.

Con el fin de lograr la certificación de buenas prácticas, en cada etapa de producción del cultivo, se implementará un protocolo de trabajo adaptado al objetivo del proyecto que contemple no sólo las acciones específicas, sino también de evaluación de las actividades a través de indicadores, incluyendo las condiciones de seguridad del personal, entre otros.

Las plantas se cosecharán desde la base y se secarán en condiciones controladas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: EX-2022-55053846- -APN-DD#MS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 59 pagina/s.