





Convenio entre la Agencia Valenciana de la Innovación y la Universidad Miguel Hernández para el mantenimiento y desarrollo de la unidad científica de innovación empresarial en el Instituto de Neurociencias de la citada Universidad

En València, a 4 de septiembre de 2020

Reunidos

De una parte, D. Andrés García Reche, en calidad de vicepresidente ejecutivo de la Agencia Valenciana de la Innovación, NIF Q0300865C, en adelante AVI, actuando en nombre y representación de dicha institución y de conformidad con las atribuciones que tiene conferidas por el artículo 14.1.k) de la Ley 1/2017, de 1 de febrero, de la Generalitat, por la que se crea la AVI, (DOGV 08.02.2017), y autorizada la firma de este convenio por Acuerdo del Consell de fecha 31 de julio de 2020 de acuerdo con lo establecido en el artículo 160.1.b) de la Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental y de Subvenciones, y el artículo 12.6.b) del Decreto 176/2014, de 10 de octubre, del Consell, por el cual se regulan los convenios que subscriba la Generalitat y su registro

De otra parte, la Universidad Miguel Hernández de Elche, (en adelante UMH) con NIF Q-5350015C, con domicilio social en Avda. de la Universidad, s/n, 03202 Elche (Alicante), y en su nombre y representación D. Juan José Ruiz Martínez, en calidad de Rector Magnífico de la Universidad Miguel Hernández de Elche, en virtud del Decreto 62/2019, de 17 de mayo, del Consell, por el que se nombra Rector de la Universidad Miguel Hernández de Elche (DOCV 8557, de 28 de mayo de 2019) y del Decreto 208/2004, de 8 de octubre, del Consell (DOCV nº4861 de 13 de octubre de 2004) por el que se aprueban los Estatutos de la Universidad Miguel Hernández de Elche, modificados por el Decreto 105/2012 de 29 de junio, del Consell (DOCV nº 6808, de 2 de julio de 2012) y de acuerdo con el artículo 24 de los citados Estatutos previa autorización para su firma por el Consejo de Gobierno de la citada Universidad, en sesión de 15 de julio de 2020.

Ambas Partes, en la representación que ostentan, se reconocen mutua capacidad legal para obligarse y convenir en los términos del presente convenio y

Exponen

I.- Que la AVI es una entidad de derecho público de la Generalitat, de las previstas por el artículo 155.1 de la Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de hacienda pública,







del sector público instrumental y de subvenciones, facultada para ejercer potestades administrativas y realizar actividades prestacionales y de fomento destinadas al desarrollo de las políticas públicas que la administración de la Generalitat aplique para el fortalecimiento y desarrollo del Sistema Valenciano de Innovación.

El objeto general de la AVI es la mejora del modelo productivo valenciano mediante el desarrollo de su capacidad innovadora para la consecución de un crecimiento inteligente, sostenible e integrador. Para ello, la Agencia diseñará y coordinará la estrategia de innovación de la Comunitat Valenciana, y promoverá el fortalecimiento y desarrollo del Sistema Valenciano de Innovación en su conjunto, impulsando la generación, difusión, intercambio y explotación de conocimiento.

Para la consecución de estos objetivos, tal como establece el artículo 6 de la Ley 1/2017, de 1 de febrero de creación de la AVI, entre sus funciones se establece la suscripción de convenios con entidades que desarrollen actividades innovadoras.

II. Que, en el presupuesto de la AVI para el presente ejercicio, aprobado por Ley 10/2019, de 27 de diciembre de 2019, de presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2020, existe una línea presupuestaria de ayuda por concesión directa para inversiones para el mantenimiento, desarrollo o creación de unidades científicas de transferencia del conocimiento hacia la empresa, con código S0702000, por un importe de 2.375.000 euros.

Esta línea de subvención está recogida en el Plan Estratégico de Subvenciones de la Presidencia de la Generalitat y sus organismos públicos para el período 2018-2020, aprobado por resolución de 6 de junio de 2018, de la Presidencia de la Generalitat (DOGV 18.06.2018).

III. Que en la relación de personas beneficiarias de la línea nominativa indicada interiormente S0702000 se encuentra el Instituto de Neurociencias con importe de ayuda de 250.000 euros. Dado que el Instituto de Neurociencias (en adelante IN) es un centro mixto de la UMH y del CSIC dedicado a la investigación del cerebro en condiciones normales y patológicas, creado mediante Convenio suscrito entre ambas entidades el 20 de julio de 1999 y cuya regulación se actualizó en nuevo Convenio de fecha 16 de diciembre de 2015, la entidad beneficiaria firmante de este convenio es la UMH por ser la persona jurídica en la que se integra el IN.

IV. Que la UMH declara:

 que cumple las obligaciones recogidas en el artículo 14 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, y las concordantes incluidas en el Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.









- que no está incursa en ninguna de las prohibiciones previstas en el artículo 13 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.
- que no está sujeta a una orden de recuperación pendiente tras una Decisión previa de la Comisión Europea que haya declarado una ayuda a al beneficiario ilegal e incompatible con el mercado interior, ni está en crisis conforme a lo dispuesto en el artículo 2.18 del Reglamento (UE) N.º 651/2014 de la Comisión, de 17 de junio de 2014, por el que se declaran determinadas categorías de ayudas compatibles con el mercado interior en aplicación de los artículos 107 y 108 del Tratado (DOUE L 187 de 26.06.2014).
- que, para el ejercicio de su actividad, dispone de las autorizaciones administrativas preceptivas inscritas en los registros públicos pertinentes, y cumple con cualesquiera otros requisitos exigidos por las disposiciones aplicables.
- que no tiene solicitada ni concedida ninguna otra ayuda de las distintas administraciones públicas o de otros entes públicos o privados para la misma finalidad.
- que se encuentra al corriente en el cumplimiento de sus obligaciones tributarias y con la Seguridad Social y no tiene pendiente de pago deudas con la Administración pública de la Comunitat Valenciana; así mismo otorga su consentimiento para que la AVI obtenga de forma directa la acreditación sobre el cumplimiento de las obligaciones tributarias y con la Seguridad Social.
- que es un organismo de investigación según se define en el apartado 1.3 epígrafe 15 letra ee) del Marco comunitario sobre ayudas estatales a la investigación, desarrollo e innovación (DO C 198 de 27.06.2014).

Estas declaraciones implican el compromiso de mantener el cumplimiento de lo declarado durante el periodo de tiempo vinculado a la duración del convenio, derecho de cobro incluido, comprometiéndose a declarar las posibles alteraciones de las circunstancias recogidas en esta declaración en el momento en el que éstas se produzcan.

Por todo ello, las partes, de común acuerdo, declaran su voluntad de suscribir el presente convenio con arreglo a las siguientes

Cláusulas

Primera. Objeto

El objeto del presente convenio es la gestión de la ayuda directa concedida a la UMH, a través de la línea nominativa S0702000, de conformidad con la dotación aprobada por











Ley 10/2019, de 27 de diciembre de 2019, de presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2020, siendo este convenio la base reguladora de la concesión de la ayuda dirigida a la ejecución de un proyecto cuyo objetivo es la realización inversiones para el mantenimiento y desarrollo de la unidad científica de transferencia del conocimiento hacia las empresas (UCIE), ubicada en el IN.

Segunda. Actuaciones y requisitos del proyecto

Las actuaciones que se llevarán a cabo por parte de la UMH para la ejecución del proyecto y que serán objeto de financiación por la AVI, todo ello sujeto a su correcta realización y justificación en los términos recogidos en este convenio, son las que aparecen detalladas en el anexo técnico, donde se exponen las actuaciones a desarrollar, así como los costes necesarios para la ejecución del proyecto.

Las innovaciones a desarrollar se harán con la necesaria colaboración de, al menos, dos organismos de investigación o centros tecnológicos que aportarán su experiencia en el desarrollo de tecnología, para focalizar mejor dichas innovaciones, de manera que lleguen con mayor probabilidad al mercado.

El objetivo de la UCIE será convertir el conocimiento, en innovaciones aprovechables por las empresas, así como el despliegue de las acciones necesarias para que se facilite su transferencia efectiva a través de la concesión de licencias, la creación de empresas, la colaboración en proyectos de I+D+i con empresas, intercambios de personal y otras formas de gestión de los conocimientos creados por el IN.

De conformidad con lo establecido en la cláusula décimo segunda las actividades realizadas al amparo del presente convenio deberán tener la consideración de actividades no económicas. Así mismo, las innovaciones desarrolladas se difundirán ampliamente por la entidad beneficiaria, de forma no discriminatoria y no exclusiva, y los beneficios generados por la transferencia de resultados deberán volverse a invertir en actividades no económicas de la UMH.

Al final del proyecto deberá evidenciarse la consecución de innovaciones con capacidad de ser incorporadas por parte de las empresas.

Tercera. Aportación económica

La AVI financiará el 100 por ciento de los gastos subvencionables del proyecto mediante la aportación a la UMH de dos cientos cincuenta mil euros (250.000 euros) con cargo a la línea S0702000 de su presupuesto para el ejercicio 2020. La aplicación económica es la 21.00131 correspondiente a la orgánica de la AVI, y el subconcepto económico de esta línea es el 781.









Cuarta. Gastos subvencionables y periodo elegible

Al amparo de este convenio, el periodo de elegibilidad de los gastos subvencionables del proyecto será el comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2020.

Serán subvencionables los siguientes gastos, siempre que estén directamente relacionados con el proyecto y se imputen dentro del período elegible del mismo:

- a) Gastos de personal, tanto existente como de nueva creación, incluyendo salarios y cuotas de la Seguridad Social, empleado en centros de la Comunitat Valenciana, en la medida en que estén dedicados al desarrollo del proyecto, incluido el personal contratado con cargo a las Líneas de I+D del IN. Los gastos de personal podrán referirse a doctores o doctoras, personas tituladas universitarias y personal técnico y auxiliar. No se consideran gastos subvencionables de personal los siguientes:
 - Las horas extraordinarias, los pagos por beneficios en el caso de que su período de devengo no se encuentre dentro del plazo de ejecución del proyecto, los pagos en especie; las vacaciones no efectuadas; las indemnizaciones por suspensiones, despidos, ceses o finalizaciones de contrato; las percepciones por matrimonio.
 - Los complementos o pluses salariales (antigüedad, conocimientos especiales, complementos de lugar, complementos en función del resultado de la empresa, complementos de cuantía y cantidad) no serán subvencionables, excepto que se encuentren contemplados en el convenio colectivo, en el contrato de la persona o en la normativa reguladora de la UMH.
- b) Gastos de contratos de investigación y desarrollo con centros tecnológicos u organismos de investigación destinados de manera exclusiva al proyecto.
- c) Gastos de adquisición de conocimientos técnicos y patentes adquiridos u obtenidos por licencia de fuentes externas en condiciones de plena competencia.
- d) Gastos de servicios externos de consultoría y asistencia técnica destinados de manera exclusiva al proyecto.
- e) Gastos de registro de derechos de propiedad industrial o intelectual derivados de la ejecución del proyecto, puesto que dicha propiedad corresponderá a la entidad subvencionada.
- f) Gastos de material fungible y suministros similares que se deriven directamente del proyecto.
- g) Gastos de inversión en equipamiento científico y demás material inventariable, necesario para el desarrollo de las actividades.
- h) Gastos de publicación y difusión en ámbitos empresariales de los resultados directamente relacionados con el proyecto.
- i) Gastos de servicios externos de consultoría destinados a garantizar la transferencia y aplicabilidad a las empresas de los resultados del proyecto.
- j) Gastos derivados de actividades de formación del personal propio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto imprescindibles para la ejecución del proyecto.
- k) Gastos de hospedaje y transporte del personal propio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto. Respecto a los gastos de transporte,











únicamente serán elegibles los gastos de desplazamiento en medios públicos de transporte interurbano. Los gastos que se imputen estarán limitados por los importes establecidos en el Decreto 24/1997, de 11 de febrero, del Gobierno Valenciano, sobre indemnizaciones por razón del servicio y gratificaciones por servicios extraordinarios y sus respectivas modificaciones.

- I) Coste del informe de auditoría sobre las cuentas justificativas del gasto del proyecto.
- m) En su caso, los tributos abonados efectivamente por la entidad beneficiaria. En ningún caso se consideran gastos subvencionables los impuestos indirectos cuando sean susceptibles de recuperación o compensación ni los impuestos personales sobre la renta, lo que deberá acreditarse fehacientemente.

Cuando el importe del gasto subvencionable supere las cuantías establecidas para el contrato menor en la normativa básica de contratación del sector público vigente se estará a lo establecido en los procedimientos en ella establecidos y, en especial, la disposición adicional 54ª de la Ley 9/17, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público.

Quinta. Justificación de las actuaciones

La UMH deberá presentar la documentación justificativa de ejecución del proyecto con fecha límite del 25 de enero de 2021. Los pagos de las cuotas a la Seguridad Social correspondientes a 2020, pero que deben ser ingresados por la entidad beneficiaria con posterioridad a la citada fecha límite anterior, se presentarán como máximo el 5 de abril de 2021.

La justificación se realizará mediante el sistema de cuenta justificativa con aportación de informe de persona o entidad auditora de cuentas inscrito como ejerciente en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas dependiente del Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas previsto en el artículo 74 del Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.

La cuenta justificativa contendrá la siguiente documentación:

- 1. Una memoria técnica justificativa con indicación de las actividades realizadas y de los resultados obtenidos. Se deberá incluir de forma detallada información sobre el desarrollo y el grado de cumplimiento del proyecto, así como, en su caso las desviaciones producidas y sus causas. Se incluirán los siguientes puntos:
- Objeto y finalidad del proyecto y actuaciones relacionadas.
- Contenido y alcance de los resultados del proyecto.
- Plan de trabajo, con referencia expresa a cada una de las actuaciones del proyecto.
- Descripción detallada de los conceptos de gasto justificados, con referencia a su vinculación a las actuaciones del proyecto.







- Cambios producidos en las diferentes partidas del presupuesto con indicación de los motivos de cambio.
- 2. Una memoria económica justificativa de los gastos y pagos efectuados, que incluirá.
- 2.1 Relación detallada de los gastos e inversiones de la actividad, con identificación de la persona o entidad acreedora y del documento, su importe, fecha de emisión y fecha de pago. En su caso, relación de las cantidades inicialmente presupuestadas y las desviaciones acaecidas.
- 2.2 Las facturas o documentos de valor probatorio equivalente en el tráfico jurídico mercantil o con eficacia administrativa incorporados en la relación a que se hace referencia en el párrafo anterior, y la documentación acreditativa del pago.

La documentación acreditativa del pago a que hace referencia el párrafo anterior, podrá ser sustituida por una certificación de la persona que asuma la representación legal de la entidad de que los gastos e inversiones de la actividad han sido pagadas en su totalidad y de que la documentación original acreditativa del pago realizado se encuentra en las dependencias de la misma, sin perjuicio de que la persona o entidad auditora para la elaboración de su informe deba comprobar la existencia de los documentos acreditativos del pago de conformidad con la Orden EHA/1434/2007 citada en el punto 2.5.

El gasto de las cuotas de Seguridad Social correspondientes a 2020, pero que deban ser presentados con posterioridad a la fecha límite de presentación, se acreditará a dicha fecha límite que es la del 25 de enero de 2021, para poder efectuar su pago, mediante una certificación emitida por representante legal de la UMH, excepcionándose para este tipo de gasto y siendo suficiente la certificación citada, haciendo uso de la excepción habilitada por el artículo 31.2 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

Lo dispuesto en el anterior párrafo, se entiende sin perjuicio de que la UMH deberá aportar justificación del pago efectivo de esas cuotas a ingresar a la Seguridad Social una vez éste se haya efectuado, como máximo el 5 de abril de 2021, incurriéndose en caso contrario, en causa de reintegro de conformidad con lo establecido en el artículo 37.1.c de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones. De la correcta recepción y justificación de dicho pago deberá incorporarse diligencia en el expediente que se tramite de la ayuda.

Serán subvencionables los gastos incurridos en la realización del proyecto siempre que la fecha del justificante de gasto se encuentre comprendida en el periodo de ejecución del mismo indicado en la cláusula cuarta.

Los documentos de pago emitidos por la entidad beneficiaria pueden tener fecha de









vencimiento posterior al periodo de ejecución del proyecto que se justifica, siempre que dicha fecha esté comprendida dentro del plazo concedido para presentar la documentación justificativa indicada en el primer párrafo de esta cláusula.

En todo caso, no se admitirán los pagos en efectivo.

En la ejecución de los proyectos se deberá mantener además un sistema de contabilidad separado o un código contable adecuado en relación con todas las transacciones relacionadas con el proyecto, sin perjuicio de las normas de contabilidad nacional, que permita identificar las transacciones relacionadas, de la toma de razón contable de la ayuda concedida, de los gastos e inversiones del proyecto, de la salida de fondos para el pago de dichos gastos e inversiones y de la recepción de los bienes financiados.

2.3 Cuando el importe del gasto subvencionable supere las cuantías establecidas para el contrato menor en la normativa básica de contratación del sector público vigente se indicará el tipo y denominación del contrato administrativo, código del expediente de contratación, la descripción del procedimiento seguido (abierto, restringido, negociado con o sin publicidad) y la forma de adjudicación (único criterio precio o varios criterios). Se acompañará de copia completa del expediente del procedimiento de contratación seguido.

No obstante, dicha copia completa del expediente de contratación, podrá ser sustituida por una certificación de la persona que asuma la representación legal de la entidad de que se ha cumplido el procedimiento legalmente previsto para esta entidad en la normativa de contratación del sector público.

- 2.4 Certificación de no haber recibido otros ingresos o subvenciones que hayan financiado la actividad subvencionada.
- 2.5 Informe realizado por persona física o jurídica auditora de cuentas inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas en el que detallará las comprobaciones realizadas y hará constar todos aquellos hechos o excepciones que pudieran suponer un incumplimiento por parte de las entidades beneficiarias de la normativa aplicable o de las condiciones impuestas para la percepción de la subvención. La persona auditora de cuentas que lleve a cabo la revisión de la cuenta justificativa se ajustará a lo dispuesto en la Orden EHA/1434/2007, de 17 de mayo, por la que se aprueba la norma de actuación de la persona física o jurídica auditora de cuentas en la realización de los trabajos de revisión de cuentas justificativas de subvenciones, en el ámbito del sector público estatal, previstos en el artículo 74 del Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

La entidad beneficiaria estará obligada a poner a disposición de la auditoría cuantos libros, registros y documentos le sean solicitados para efectuar la revisión, así como a conservarlos al objeto de las actuaciones de comprobación y control previstas en la









legislación vigente. En su caso, deberá confeccionar y facilitarle la declaración que contenga una relación detallada de otras subvenciones, ayudas, ingresos o recursos que hayan financiado la actividad subvencionada, con indicación de su importe, procedencia y aplicación.

- 2.6 Justificación gráfica de la actuación objeto de la ayuda que acredite que la misma se ha realizado de conformidad con las especificaciones y condiciones establecidas en este convenio y que responda a las facturas referidas en el apartado 2.2.
- 2.7 Acreditación del cumplimiento de las normas de publicidad exigidas en la cláusula décimo cuarta.
- 2.8 En relación con los gastos de servicios externos, deberá presentarse la siguiente iustificación documental acreditativa:

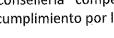
Copia de los informes, estudios o memorias resultantes de los trabajos llevados a cabo por el proveedor externo. En caso de que los trabajos no se concreten en un informe que justifique el gasto, deberá presentarse documentación equivalente que demuestre la prestación del servicio (como, por ejemplo, actas de reuniones, informe del proveedor con el detalle de las actuaciones realizadas, los resultados de ensayos y pruebas de laboratorio, la tipología de las tareas de ingeniería y diseño realizadas, publicaciones, material divulgativo de promoción y difusión, etc.).

La forma de justificación deberá realizarse a través de los medios disponibles en la página web de la AVI http://innoavi.es/actuaciones-proyectos/, con firma y registro electrónico. El órgano concedente podrá elaborar instrucciones de justificación aclaratorias, que desarrollen lo establecido en el presente convenio. Dichas instrucciones serán remitidas por la AVI a la UMH.

La UMH deberá mantener a disposición de la AVI y de las autoridades de gestión, certificación y auditoría, todos los documentos justificativos relacionados con los gastos y pagos objeto de la ayuda durante un periodo de cinco años.

En el supuesto de adquisición de bienes inventariables les será de aplicación lo establecido en los apartados 4 y 5 del artículo 31 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, general de subvenciones. El periodo durante el cual la UMH debe destinar los bienes adquiridos al fin concreto de la subvención será de cinco años para los bienes inscribibles en registro público y de dos años para bienes no inscribibles en dicho registro.

La UMH autoriza a la AVI para recabar los certificados a emitir por la Agencia Estatal de Administración Tributaria, por la Tesorería General de la Seguridad Social y por la Conselleria competente en materia de Hacienda o Tributos que acrediten el cumplimiento por la UMH de sus obligaciones tributarias y con la Seguridad Social.









La AVI se reserva el derecho de solicitar toda la documentación adicional que se considere precisa en relación con la justificación de los gastos.

La justificación de los gastos de personal se basará en un sistema de control que recoja, para cada persona empleada imputado a las actuaciones objeto de subvención, las tareas desarrolladas y las horas dedicadas a las actividades objeto del convenio.

Sexta. Pago de la ayuda, anticipos y garantías

El pago de la ayuda se realizará una vez cumplido lo establecido en la cláusula quinta de este convenio.

Sin perjuicio de lo anterior, podrá anticiparse el pago de la ayuda de acuerdo con las condiciones establecidas en el artículo 171 la Ley 1/2015, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental y de Subvenciones y con lo previsto en el artículo 44.10 de la Ley 10/2019, de 27 de diciembre de 2019, de presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2020, el cual establece que podrá librarse hasta el 100% de su importe una vez concedida, estando exento de la obligación de prestar garantía de acuerdo con el artículo 44.15 letra o), de la citada Ley 10/2019.

No podrá realizarse el pago o anticipo de la ayuda en tanto que no se haya verificado que la UMH se halla al corriente en el cumplimiento de sus obligaciones tributarias y frente a la Seguridad Social.

Séptima. Comisión de seguimiento

En el marco del objeto del presente convenio, se constituirá una comisión de seguimiento formada por cuatro miembros, dos personas designadas por la AVI, siendo una de ellas la persona que ocupe su secretaría general, que asumirá la presidencia de la Comisión, sin perjuicio de su delegación, y quien además nombrará a la otra persona en representación de la AVI y, por otra parte, dos personas designadas por la UMH.

Son funciones de la comisión las siguientes:

- -Supervisar la ejecución del convenio, así como adoptar las decisiones y dictar las instrucciones necesarias con el fin de asegurar la correcta realización de las actividades convenidas, incluyendo al efecto la solución, en primera instancia, de las controversias de interpretación y cumplimiento que puedan plantearse respecto del convenio suscrito. -Informar a las partes de los retrasos e incidencias que se puedan presentar durante la ejecución del convenio.
- Proponer variaciones presupuestarias entre las distintas actuaciones del proyecto, según se establece en la cláusula novena.
- Acordar los comunicados y notas de prensa a emitir conjuntamente o por cada una de las partes.











La presidencia de la comisión corresponde a la AVI a través de su secretaria general, sin perjuicio de su delegación. La secretaría será ejercida por uno de los representantes de la UMH. Por invitación de la presidencia, la comisión podrá estar asistida por personas expertas, con voz, pero sin voto, que tengan un perfil profesional o competencia técnica acorde con la materia objeto de la ayuda, a propuesta de las partes.

Para el cumplimiento de sus funciones, la comisión se reunirá mensualmente en sesión ordinaria y cuantas veces lo solicite alguna de las partes en sesión extraordinaria. Se considera constituida la comisión cuando estén representadas todas las partes y estén presentes las personas que asuman la presidencia y la secretaría.

El órgano de la AVI al que se destinarán las actas de la comisión de seguimiento será la Subdirección General de Programas de Innovación.

Respecto al régimen de funcionamiento de la comisión de seguimiento se estará lo dispuesto en los artículos 15 y siguientes de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de régimen jurídico del sector público.

A efectos de la adopción de acuerdos, la presidencia dirimirá con su voto en caso de empates.

En la designación de las personas representantes de la UMH en esta comisión, se procurará la presencia equilibrada de hombres y mujeres.

En ningún caso la pertenencia a esta comisión deberá interpretarse como una creación de vínculo laboral o empresarial alguno entre las partes.

De forma expresa se hace constar que las funciones de este órgano de seguimiento no pueden suponer un detrimento o minoración de las prerrogativas que atribuye la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones a la AVI como ente concedente de la subvención.

Octava. Incompatibilidad con otras ayudas

La subvención que se regula en este convenio es incompatible con otras subvenciones, ayudas, ingresos o recursos para la ejecución de las actividades financiadas, procedentes de cualquier administración o entes públicos o privados, estatales, de la Unión Europea o de organismos internacionales.

Novena. Alteración de las actuaciones

A petición de la UMH y previo informe favorable de la comisión de seguimiento prevista en el convenio, la AVI podrá autorizar, mediante la correspondiente resolución de la persona titular de la vicepresidencia ejecutiva de la AVI, variaciones superiores al 30 por











ciento entre los importes asignados a cada uno de los gastos subvencionables recogidos en el anexo técnico, pudiendo añadirse a tal efecto alguno de los costes elegibles establecidos en la cláusula cuarta y no fijados en el citado anexo, siempre y cuando estas variaciones no supongan un incremento del importe de la subvención total prevista, ni se altere el objeto del proyecto.

El plazo máximo para efectuar la solicitud de modificación será el 30 de noviembre de 2020.

Se autorizan, sin necesidad de solicitarlo ni de resolución expresa, modificaciones en la distribución de los gastos subvencionables que figuren en el anexo técnico que supongan variaciones, para cada coste subvencionable, de máximo el 30 por ciento del importe indicado en el citado anexo, pudiendo, asimismo, añadirse a tal efecto alguno de los costes elegibles establecidos en la cláusula cuarta y no fijados en dicho anexo, cuyo gasto inicialmente previsto es, por tanto, de 0 (cero) euros. En este caso, el importe subvencionable del nuevo coste será, como máximo, igual al 10% del total del presupuesto del proyecto indicado en el anexo.

En caso de modificaciones en la distribución de los gastos subvencionables indicadas en el párrafo anterior, las minoraciones de los gastos subvencionables con ejecución inferior a la prevista se compensarán con los incrementos de los que hayan tenido una ejecución superior, siempre que no se altere el importe total de la ayuda ni el objeto previsto en el proyecto.

Décima. Actuaciones de comprobación y control

La UMH estará sometida a las actuaciones de comprobación, verificación y control a efectuar por la AVI, así como por los órganos competentes de la Generalitat, de la Administración General del Estado y a lo establecido en la normativa relativa a la gestión de las ayudas y a cualquier otra normativa aplicable.

Décimo primera. Minoración, revocación y reintegro

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 37.2 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, cuando el cumplimiento por la entidad beneficiaria se aproxime de modo significativo al cumplimiento total y se acredite por esta una actuación inequívocamente tendente a la satisfacción de sus compromisos, se procederá a minorar o en su caso reintegrar la cantidad correspondiente. Para ello, se tendrán en cuenta las instrucciones dictadas por el vicepresidente ejecutivo de la AVI donde se recogen los criterios de minoración proporcional que resulten aplicables.

En el caso de que se produzca un incumplimiento total o parcial pero que no se aproxime de forma significativa al cumplimiento total en la forma recogida en el párrafo anterior, así como en el caso de la obtención concurrente de otras ayudas y subvenciones para la ejecución de las actuaciones previstas en este convenio, procederá la revocación total











de la ayuda, y en su caso la tramitación del oportuno reintegro, previa audiencia a la persona interesada.

Todo ello, conforme a lo dispuesto en el artículo 37 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, el cuál, prevé causas de reintegro que serán aplicables al presente convenio, siendo de igual modo de aplicación lo fijado en el artículo 172 de la Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental y de Subvenciones.

Décimo segunda. Compatibilidad con la normativa europea sobre ayudas públicas

De acuerdo con el artículo 7.4 del Decreto 128/2017, de 29 de septiembre, del Consell, por el que se regula el procedimiento de notificación y comunicación a la Comisión Europea de los proyectos de la Generalitat dirigidos a establecer, conceder o modificar ayudas públicas, y de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2.1.1 de la Comunicación de la Comisión sobre el Marco sobre Ayudas Estatales de Investigación y Desarrollo e Innovación (2014/C 198/01), no se aplicará lo establecido en el artículo 107.1 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea y, por lo tanto, no tendrán la consideración de ayudas estatales, las ayudas previstas en este convenio ya que se otorgan a un organismo de investigación para la realización de actividades no económicas, definidos según los apartados 1.3 epígrafe 15 letra ee) y apartado 2 epígrafe 19 de la citada Comunicación, y por tanto, no vendrán sujetas a la obligación de notificación previa a la Comisión de la Unión Europea.

En todo caso, la entidad queda obligada a destinar la ayuda recibida a usos relacionados exclusivamente con actividades no económicas, quedando excluidas del objeto de la subvención la prestación de servicios de I+D y la I+D realizada por cuenta de empresas y cualesquiera otras actividades de naturaleza económica que impliquen la oferta de bienes o servicios en el mercado o que supongan una ventaja para una determinada empresa.

Décimo tercera. Subcontratación

No cabe la subcontratación.

Décimo cuarta. Comunicación y publicidad

Las partes entienden que la divulgación pública del presente convenio es un elemento esencial

del mismo, por ello, en todo lo referente a la comunicación externa del programa, la AVI y la UMH deberán estar coordinados en todo momento.

La publicidad de la ayuda concedida se llevará a cabo según lo dispuesto en el artículo 18 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.











Todas las actuaciones públicas que se desarrollen al amparo de presente convenio deberán incorporar la imagen corporativa de la AVI, sin que ello suponga, en ningún caso, que el presente convenio pueda interpretarse como una concesión mutua de algún derecho, título, interés o licencia en relación con los nombres, marcas, logotipos u otros derechos de propiedad intelectual o industrial de cada una de las partes. Por consiguiente, la UMH se compromete a incluir el logotipo de la AVI en todo el material divulgativo que pueda derivarse de las actuaciones que se realicen en aplicación de las cláusulas de este convenio.

La UMH deberá facilitar, para su aprobación previa por parte de la AVI, una versión preliminar de todas aquellas publicaciones impresas (libros, folletos, diplomas o certificaciones acreditativas, invitaciones, merchandising, roller, traseras y adhesivos) y audiovisuales que utilicen el logotipo de la AVI.

Sin carácter exhaustivo, la UMH deberá dar publicidad a la ayuda recibida en los contratos laborales y de servicios, en su página web, en publicaciones, ponencias, equipos, material inventariable, así como en actividades de promoción, en cualquier medio de difusión, de los logros y resultados conseguidos, mencionando expresamente que la actuación ha sido financiada con cargo al presupuesto de la AVI.

Por aplicación de los artículos 9).1.c y 10.2 y 3 de la Ley 2/2015, de 2 de abril, de la Generalitat, de Transparencia, Buen Gobierno y Participación Ciudadana de la Comunitat Valenciana, y del artículo 12.2 del Decreto 105/2017, de 28 de julio que la desarrolla, una vez suscrito el presente convenio será publicado en el plazo de 10 días hábiles desde su inscripción en el Registro de convenios de la Generalitat.

Décimo quinta. Comunicaciones electrónicas

La presentación de documentación por parte de la UMH, relativa a cualquier trámite correspondiente al presente convenio, se realizará utilizando los medios electrónicos establecidos por la AVI a través de la plataforma de aportación de documentación sita en el enlace siguiente, indicando el número de expediente INNCON/2020/8 https://www.gva.es/es/inicio/procedimientos?id_proc=20704&version=amp

Asimismo, las comunicaciones que la AVI realice a la UMH, serán a través de la Carpeta ciudadana del Punto de acceso general de la Generalitat Valenciana en la dirección web https://www.tramita.gva.es/cdc/aplicacio/inicia.html?idioma=es y se dirigirán a José Manuel del Rio cuya dirección electrónica es jrio@umh.es.

Décimo sexta. Independencia

La formalización del presente convenio no implica la existencia de asociación o creación de ningún tipo de entidad conjunta de colaboración, de tal forma que ninguna de las partes podrá obligar y vincular a la otra en virtud de este convenio y permanecerán







independientes entre sí, sin que medie relación alguna de representación o agencia.

La suscripción de este convenio no supone relación laboral o de cualquier otro tipo entre las personas profesionales que vayan a desarrollar las actividades y la AVI, sin que se le pueda exigir tampoco responsabilidad alguna, directa ni subsidiaria, por actos o hechos acontecidos en el desarrollo de actividades.

Décimo séptima. Protección de datos de carácter personal

Los datos de carácter personal que se faciliten por las partes se tratarán de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

Con la firma de este convenio, la UMH otorga su consentimiento para recibir información sobre otras actuaciones de la AVI, así como para que esta pueda ceder sus datos a otros agentes del Sistema Valenciano de Innovación para actuaciones relacionadas con dicho Sistema.

Décimo octava. Registro

El presente convenio será objeto de inscripción en el registro de convenios de la Generalitat, tal y como establece el Decreto 176/2014, de 10 de octubre, del Consell, por el que regula los convenios que suscriba la Generalitat y su registro.

El IN presta su consentimiento expreso para incluir y hacer públicos los datos relevantes del convenio que se regulan en dicho decreto.

El IN acepta su inclusión en una lista de personas beneficiarias que recogerá el nombre del proyecto y el importe de fondos públicos asignados según se recoge en el artículo 7, apartado 2 letra d del Reglamento (CE) 1828/2006 de la Comisión de 8 de diciembre.

Décimo novena. Legislación aplicable

- a) Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones y Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.
- b) Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental y de Subvenciones.
- c) Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.
- d) Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos, Real Decreto 1671/2009, de 6 de noviembre, por el que se desarrolla parcialmente la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a







los Servicios Públicos en aquellos aspectos que se mantengan vigentes de acuerdo con lo establecido en la disposición final séptima, en relación con la disposición derogatoria 2.b) y g), ambas de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas, y el Decreto 220/2014, de 12 de diciembre, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento de administración electrónica de la Comunitat Valenciana.

- e) Ley 2/2015, de 2 de abril, de la Generalitat, de Transparencia, Buen Gobierno y Participación Ciudadana de la Comunitat Valenciana
- f) Comunicación de la Comisión relativa al concepto de ayuda estatal conforme a lo dispuesto en el artículo 107, apartado 1, del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (DO C 262/1 de 19.7.2016).
- g) Orden EHA/1434/2007, de 17 de mayo, por la que se aprueba la norma de actuación de los trabajos de revisión de cuentas justificativas de subvenciones en el ámbito del sector público estatal.
- h) Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.
- i) Decreto 176/2014, de 10 de octubre, del Consell, por el que regula los convenios que suscriba la Generalitat y su registro.
- j) Cualquier otra normativa que sea de aplicación.

Vigésima. Entrada en vigor y duración.

El presente convenio entrará en vigor a los efectos establecidos el día de su firma y su duración se extenderá hasta el 31 de diciembre de 2020 sin perjuicio de que el periodo elegible de los gastos subvencionables sea desde el 1 de enero de 2020, de acuerdo con lo dispuesto en la cláusula cuarta, y que la justificación pueda realizarse dentro del plazo establecido en la cláusula quinta.

Vigésima primera. Rescisión

Este convenio podrá resolverse por las siguientes causas:

- a) El acuerdo unánime de las partes firmantes.
- b) El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por alguna de las partes firmantes, así como cualesquiera incumplimientos de la normativa en materia de subvenciones públicas.
- c) Por decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.
- d) Por cualquier otra causa distinta de las anteriores prevista en el convenio o en otras leyes.

En caso de extinción del convenio por finalización anticipada de este antes de su terminación convencional, deberán concluirse las actuaciones en curso de ejecución, realizándose la liquidación económica y administrativa de las obligaciones contraídas hasta el momento.













Vigésima segunda. Delegación en la Vicepresidencia Ejecutiva de la AVI

Se faculta a la vicepresidencia ejecutiva de la AVI para dictar las resoluciones necesarias para el desarrollo, eficacia y ejecución del convenio.

Vigésima tercera. Jurisdicción

La jurisdicción a la que ambas partes someterán las cuestiones litigiosas que puedan surgir respecto del convenio es la contencioso-administrativa.

Y para que conste a los efectos oportunos, y en prueba de conformidad, las partes firman el presente convenio por duplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha arriba indicados.

Vicepresidente Ejecutivo de la Agencia Valenciana de la Innovación Rector de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Andrés García Reche

Juan José Ruiz Martínez







Anexo técnico

Actuaciones de innovación. Objetivos y resultados previstos

A continuación, se exponen los proyectos que se ejecutarán durante 2020, las actividades previstas, objetivos perseguidos, resultados esperados, así como los investigadores y centros implicados.

Proyecto 1. Lágrima

Se ha desarrollado un prototipo del estesiómetro, actualmente en TRL5, que está bajo protección de patente nacional. Este dispositivo sirve para mejorar la precisión del diagnóstico del ojo seco.

El objetivo de esta anualidad es evolucionarlo hasta la fase de pre industrialización dejándolo listo para realizar un estudio clínico y la obtención del marcado CE como dispositivo médico clase IIA.

Tares previstas

- T1. Preindustrialización. Evolución del prototipo actual hasta un TRL7. Con esta actividad se persigue conseguir un producto ya industrializable, listo para realizar un estudio clínico y buscar el marcado CE.
- T2. Estudio preclínico en laboratorio. Se pretende validar las prestaciones y usabilidad del dispositivo en un entorno real sobre una muestra de aproximadamente 100 humanos voluntarios tanto sanos como afectados. En esta actividad se contará con la colaboración del Hospital Marina Baixa de Alicante.

Potencial y plan de transferencia

Muy alto a corto plazo en sector salud.

Una vez alcanzado el prototipo en TRL7 y durante esta misma anualidad se creará una spin-off de base tecnológica que se encargará principalmente de definir el plan de negocio incluyendo dentro de dicho plan el conseguir la certificación como dispositivo sanitario clase IIA de ayuda al diagnóstico, su industrialización y comercialización a gran escala, bien directamente como empresa bien a través de alguna empresa ya consolidada en el sector que tenga dichas capacidades.

Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL5 (tecnología validada en un entorno relevante) actual a un TRL7 (demostración de prototipo en entorno operacional).

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto











- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Empresas/Entidades colaboradoras: Hospital Marina Baixa.

Hitos y entregables

- H1 (asociado a T1): Dispositivo médico industrializable
- H2 (asociado a T2): Informe de estudio en laboratorio

Cronograma

Lágrima – Tareas	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12
T1. Preindustrialización	
T2. Estudio preclínico en	
laboratorio.	

Proyecto 2. Exitus

El objetivo es desarrollar una herramienta (usando métodos de aprendizaje automático) para mejorar la calidad asistencial de pacientes oncológicos en estadio IV. En concreto, se pretende determinar con la mayor fiabilidad y antelación posible que el paciente ha entrado en fase agónica. Ya se están recopilando los datos de los pacientes ingresados en la planta de cuidados paliativos del hospital de la Vega Baja de Orihuela. Estos pacientes no reciben ya tratamiento oncológico, pero si pasan por tratamientos/pruebas médicas (ej.: transfusiones de sangre, TACs) que son innecesarios en caso de tener la certeza de que el paciente ha entrado en fase de agonía, donde el principal objetivo es reducir las incomodidades y el sufrimiento del paciente. Estos pacientes son monitorizados para analizar posteriormente sus datos.

El objetivo de esta anualidad es conseguir identificar marcadores a partir de los datos de pacientes y definir el sistema de alerta asociado para que pueda ser utilizado en planta.

Tares previstas

- T1. Monitorización. Monitorización y análisis de datos procedentes de pacientes humanos en entorno real (hospitalizados). Se contará como colaborador con el Hospital de la Vega Baja de Orihuela.
- T2. Análisis de datos. Aplicación de métodos de aprendizaje automático para identificación de marcadores y definición de sistema de alerta aplicado a pacientes en fase de agonía.







• T3. Definición de alerta. En colaboración con el personal del Hospital se definirá el sistema de alertas que permitirá utilizar los marcadores encontrados en un ambiente real y evaluar su usabilidad.

Potencial y plan de transferencia

Alto a medio plazo en sector salud.

Se prevé en los próximos dos años desarrollar un sistema de ayuda al diagnóstico en nivel TRL7 integrado en los procedimientos diarios de toma de decisiones de los pacientes oncológicos. Este sistema podrá transferirse a empresas TIC del sector salud que enriquezcan su portfolio de soluciones en el ámbito de la oncología.

<u>Resultados esperados</u>

Se pretende pasar de un TRL4 (componentes validados en laboratorio) actual a un TRL5 (componentes validados en entorno relevante)

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Investigadores del IN asociados al CSIC
- Empresas/Entidades colaboradoras: FISABIO

Hitos y entregables

- H1 (asociado a T2): Informe de análisis de datos
- H2 (asociado a T3): Maqueta de sistema de alertas

<u>Cronograma</u>

Éxitus - Tareas	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12
T1. Monitorización.	
T2. Análisis de datos.	
T3. Definición de alerta.	

Proyecto 3. Glioblastoma Multiforme (GBM)

El glioblastoma multiforme (GB) se considera la forma más frecuente y agresiva de cáncer cerebral que representa el 15,4% de todos los tumores cerebrales primarios con una tasa de supervivencia de 14-15 meses. Los hechos de que las células madre de glioma resisten los tratamientos convencionales aumentan la necesidad urgente de abordar nuevas terapias de tratamiento para GB.

Basados en nuestros datos de investigación hemos encontrado:







- 1- Que las células del GB necesitan interactuar físicamente con otras células alrededor de los vasos, conocidas como pericitos cerebrales (PC), para sobrevivir e infiltrar el tejido cerebral normal. Esta interacción precisa del funcionamiento normal de las moléculas CD44 y Cdc42. Su bloqueo implica la desaparición del GB en modelos animales experimentales (Caspani et al., 2015); y
- 2- Que como consecuencia de esta interacción entre GB-PC, el PC desactiva la respuesta inmune contra las células tumorales mediante la activación de la autofagia mediada por chaperonas (AMC). Este paso también es necesario para la estabilidad de la interacción entre las células, la eliminación de las propiedades anticancerígenas de los PC y la inhibición de la respuesta inmune, ya que bloqueando su molécula llave (Lamp2a) el tumor desaparece en modelos animales experimentales (Valdor et al, 2017 y 2019).

Los objetivos del proyecto en esta anualidad son:

- Optimizar las moléculas ya existentes:
 - o Inhibidoras de la interacción entre CD44 y CDC42: sacramina por intratecal o intraparenquimatosa (lecho quirúrgico)
 - Inhibidoras de la autofagia por vía intratecal: clroquina y sus derivados
 - Antioxidantes por vía intratecal: N-acetil-cisteina
- Explorar metodologías de administración selectiva, mantenida y dirigida de estas moléculas en el área tumoral.
- Patentar el uso de las moléculas y su procedimiento de bio administración.

Tares previstas

- T1. Optimización de moléculas. Se evolucionarán las moléculas existentes para mejorar su eficacia, su bio distribución y para reducir la toxicidad.
- T2. Diseño del procedimiento de administración de moléculas. Se diseñarán mecanismos de administración selectiva mediante encapsulado que también serán validados en modelos animales experimentales.
- T3. Experimentación de resultados. Se valorarán los diferentes modelos de moléculas y estrategias de administración diseñados en las actividades anteriores aplicados a ratones en laboratorio.
- T4. Estudio, escritura y solicitud de patente.

Potencial y plan de transferencia

Muy alto a medio plazo en sector salud.

Una vez obtenida la patente del uso de las moléculas y procedimiento de administración, se pretende transferir al sector farmacéutico para su explotación comercial.







Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL4 actual (componentes validados en laboratorio) a un TRL5 (componentes validados en entorno relevante).

Propiedad de la posible patente: 100% de UMH-CSIC.

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Empresas/Entidades colaboradoras: Instituto de Tecnología Química

<u>Hitos y entregables</u>

- H1 (asociado a T1): Molécula inhibidora optimizada
- H2 (asociado a T2): Tecnología de encapsulado
- H3 (asociado a T3): Informe de resultados
- H4 (asociado a T4): Solicitud de patente

Cronograma

Glioblastoma - Tareas 01 02 03	04 05	06 07	08 09	10 11	1.2
T1. Optimización de					
moléculas.				ld I	
T2. Diseño del					
procedimiento de admón.				HI2	
T3. Experimentación de					
resultados.					
T.4 Estudio, escritura y					
solicitud de patente.					

Proyecto 4. Diagnosis del Alzheimer mediante Análisis de Glicosilación de sAPP

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia senil y se caracteriza por la presencia de depósitos proteináceos cerebrales, las placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares. Los ovillos neurofibrilares de la proteína citoesquelética tau anormalmente hiperfosforilada (P-tau) se dan en otras patologías, denominadas en conjunto tauopatías; pero la EA es la única tauopatía que cursa con depósitos fibrilares amiloides, placas, constituidos principalmente por el β-amiloide o Aβ. El Aβ es así la proteína más específicamente relacionada con la EA. El Aβ es un péptido de 40-42 aminoácidos producto del procesamiento proteolítico de la proteína de transmembrana conocida como precursor de la proteína amiloide (APP), glicoproteína de unos 700 aminoácidos. Especialmente la forma Aβ42 (de 42 aminoácidos) es comúnmente aceptado que constituye el determinante de la neurotoxicidad en la EA. Es importante señalar que el APP es normalmente procesado por distintas vías que co-existen







en condiciones fisiológicas normales. El procesamiento denominado amiloidogénico rendiría, además del A β , un largo fragmento extracelular llamado sAPP β . El no amiloidogénico -que no rinde A β - genera también un fragmento soluble largo denominado sAPP α .

La determinación de tau y P-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se he mostrado con potencial diagnóstico de la EA pero presenta falta de especificidad frente a otras tauopatías y desórdenes neurológicos. Por ello se han desarrollado muchos estudios sobre la determinación de Aβ42 como marcador diagnóstico más específico. Respecto al Aβ42 como biomarcador se da la paradoja de que lo que existe en el LCR de EA es una disminución en sus valores. Ello se asume sería el resultado de dos efectos contrapuestos: i) existe un aumento de la producción de Aβ en el cerebro, ii) el Aβ cerebral producido en exceso a su vez promueve aumento de fibrilación, formación de placas y queda secuestrado en dichas placas amiloides. De este modo la cantidad de Aβ que llega al LCR resulta ser menor de la encontrada en sujetos sin placas, es decir, sin EA. Por ello se hace difícil que el Aβ en el LCR pueda ser considerado un marcador temprano o de progresión, y nuevos biomarcadores se hacen necesarios.

En este contexto otros fragmentos generados del procesamiento de APP, fragmentos que no fibrilen ni queden secuestrados en placas, se han propuesto como marcadores alternativos de LCR para la EA, particularmente el sAPPβ y el sAPPα. Nótese que el sAPPβ y el sAPPα son representativos del proceso amiloidogénico/no amiloidogénico, y por lo tanto del esperable desbalance que se da entre ambos en el origen y progresión de la EA. Pese a las altas expectativas los resultados no han sido alentadores, ya que los niveles de sAPPα y sAPPβ en el LCR no reflejan de manera adecuada el desequilibrio entre el procesamiento amiloidogénico/no amiloidogénico, a pesar del conocido aumento de Aβ42 cerebral. De hecho, parece que ni en el cerebro la determinación sAPPα y sAPPβ refleja adecuadamente el desbalance hacia el procesamiento amiloide del APP. Ello se entiende se debe a que el APP es procesado de una manera excepcionalmente rápida, y en consecuencia los remanentes basales de sAPPα y sAPPβ no resultarían indicativos. A pesar de todo, el sAPPα y sAPPβ en el LCR siguen siendo materia de estudio por muchos grupos en el campo.

Nuestro grupo decidió realizar un enfoque novedoso estudiando directamente en extractos de corteza cerebral de EA y controles el patrón de glicosilación de APP. La glicosilación es un proceso co- y postraduccional específico del tipo celular y está alterado en muchas patologías. Una incorrecta o alterada glicosilación determinaría cambios en la localización subcelular de la proteína, su funcionalidad y ulterior procesamiento proteolítico. En los últimos meses hemos conseguido dotar de entidad nuestra hipótesis de trabajo y contrastar la prueba de concepto. En extractos cerebrales de sujetos con confirmación histopatológica de EA, y mediante estudios de interacción con 2 lectinas (Con A y PHA; que reconocen distintos azúcares de glicoproteínas), hemos demostrado muy claras diferencias en los patrones de glicosilación de sAPPα y sAPPβ, lo que demuestra que ciertas glicoformas de APP son procesadas preferencialmente por la vía no amiloidogénica, mientras otras lo son por la vía amiloidogénica. Además, hemos demostrado un









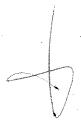


cambio en el patrón de glicosilación de la sAPPα en sujetos con EA, comparado con controles; lo que indica una glicosilación de APP alterada en el cerebro de sujetos con EA que afecta principalmente a las glicoformas procesadas por la vía no amiloidogénica.

Aunque el objetivo final será la construcción de un kit ELISA para su rápida aplicabilidad, el objetivo concreto para esta anualidad es la validación como biomarcador de la alteración en la glicosilación de APP en LCR de enfermos de EA y, por extensión, su utilidad diagnóstica. Actualmente, con los resultados obtenidos ya se ha solicitado la evaluación de patentabilidad, por lo que si la evaluación es positiva se protegerá mediante patente.

Tares previstas

- T1. Análisis de glicosilación por interacción con lectinas de sAPP α y sAPP β en LCR de sujetos EA y controles y determinación de las sAPP por western blot con anticuerpos específicos. Se propone realizar el análisis de interacción con lectinas inmovilizadas y estimación de niveles de glicoformas no ligadas por western blot. Se ensayarán colecciones de 20 LCR de EA y 20 LCR controles con al menos dos lectinas, la ConA y la PHA (ensayos preliminares incluir otras lectinas de similar y diferentes especificidades). Las incubaciones con las lectinas, tras esos ensayos preliminares se realizarían en un macro-ensayo simultáneo, pero deberán resolverse de manera independiente. Los ensayos se realizarán por duplicado y la glicoproteína total, la no ligada a Con A y la no ligada a PHA se ensayarán por SDS-PAGE se resolverán con anticuerpos contra el sAPP α y el sAPP β . Por lo tanto, de cada muestra se realizarán al menos 6 determinaciones, véase duplicados de las 3 condiciones, para cada anticuerpo y para cada una de las 40 muestras. La capacidad de ensayo por western blot es de 15 muestras, y por experiencia se sabe que en ocasiones algunas muestras se transfieren en condiciones no óptimas, por lo que se estima que se puede requerir el doble de las condiciones reseñadas, es decir, de 16 a 32 ensayos para cada uno de los anticuerpos.
- T2. Ensayo Lectin-Shift Assay. En función de los resultados anteriores, particularmente con una de las lectinas, también se ensayará la técnica del lectin-shift assay que consiste incluir lectina soluble durante la polimerización del gel y así poder ensayar más muestras simultáneamente sin incubar previamente con la lectina, es decir ensayo directo. Esta técnica permite caracterizar diferencias cualititativamente, no cuantitativamente.
- T3. Replicación en modelo celular de EA. Se determinará si el Aβ exógeno es de facto, y como sospechamos, el factor que determina la alteración en la glicosilación del APP. En ensayos en la línea celular SH-SY5Y diferenciada a fenotipo neural por tratamiento con ácido retinóico o en células de ovario, CHO-PS7O, que cuentan con la ventaja de ser transfectos estables de APP, se realizarán tratamiento con el Aβ y se analizará si modifica la glicosilación del APP y su procesamiento por la vía no amiloidogénica. Se plantea realizar ensayos en 2 cultivos independientes con 5









repeticiones de cada condición.

• T4. Estudio, escritura y solicitud de patente.

Potencial y plan de transferencia

Alto medio plazo en sector salud.

A partir del biomarcador patentado, durante la siguiente anualidad se prevé desarrollar un kit ELISA. Una vez desarrollado, su transferencia hacia el sector farmacéutico será más sencilla. Se estima que esto pueda ocurrir en un par de años.

Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL4 actual (componentes validados en muestras de cerebro de sujetos con EA) a un TRL5 (componentes validados en entorno relevante para su aplicabilidad diagnóstica, el LCR).

Propiedad de la posible patente: 70% de UMH-CSIC.

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Empresas/Entidades colaboradoras: The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Center for Alzheimer Research

Hitos <u>y entregables</u>

- H1 (asociado a T1, T2 y T3): Informe de Resultados Ensayo Western Blot, Ensayo Lectin-Shift Assay y Replicación en modelo celular
- H2 (asociado a T4): Solicitud de patente del biomarcador.

<u>Cronograma</u>

Diagnosis del Alzheimer - Tareas	0.1	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Ensayo Western Blot.												
T2. Ensayo Lectin-Shift	~											
Assay.		··										
T3. Replicación en modelo											1941	
celular de EA.												
T.4 Estudio, escritura y												Hillian.
solicitud de patente.												









Proyecto 5. Amortiguación Viscoelástica para Calzado Deportivo basado en Hialuronato Sódico

En los seres humanos en posición erecta estática se está transmitiendo una alta carga mecánica a los pies que cambia cuando se inicia el movimiento activo (marcha, carrera). El sistema esquelético es la estructura principal que resiste y transmite esta carga mecánica. Los tejidos blandos, como la piel, la grasa y los músculos subyacentes, actúan como una interfaz de amortiguación para la transferencia de carga a los huesos, que puede llegar a dañar esos tejidos blandos. La pierna y los huesos de su esqueleto forman una cadena cinemática cerrada, que determina la fuerza que se transmite a las diferentes partes de la extremidad. En la rodilla o el tobillo, un cambio pequeño en la cinemática de la marcha (p. ej., el ángulo de flexión) puede tener un efecto significativo en la magnitud de las fuerzas que actúan sobre las articulaciones. Cuando éstas son excesivamente altas dan lugar a la aparición de molestias. La presión es una fuerza que actúa perpendicular a la superficie articular, mientras que la cizalladura (shear) es aquella que actúa paralela o tangencialmente a la superficie, causando fricción. Ambas son factores importantes en los efectos de la carga mecánica sobre la integridad osteoarticular y el confort durante el movimiento.

Los estudios de la cinemática de la marcha en humanos han demostrado que el pie está sometido durante el movimiento a fuerzas variables en el tiempo, que incluyen compresión vertical, cizalladura antero-posterior y cizalladura medial-lateral. Las consecuencias de la carga mecánica no son debidas simplemente a la fuerza, sino a la relación entre la fuerza y el área de la superficie sobre la que ésta actúa. En algunas partes del cuerpo humano, como el talón o el tobillo, las prominencias óseas están cubiertas por una capa de tejido relativamente delgada. Cuando estas estructuras ejercen de superficies de apoyo, la llamada "intensidad de fuerza" o tensión y deformación, que actúa sobre ellas es alta. Por ello, es principalmente en ellas donde se observan mas frecuentemente daños tisulares y sensaciones de molestia y dolor causados por la carga mecánica.

En los lugares del cuerpo humano donde las cargas mecánicas sobre hueso, el tejido muscular u otros tejidos son importantes, se encuentra el líquido sinovial, que lubrica las articulaciones y absorbe el choque en éstas. El líquido sinovial llena la cavidad articular, cubriendo el interior de la cápsula y el cartílago. También se encuentra rellenando pequeñas bolsas, distribuidas en los puntos de fricción o estrés entre los tendones, los músculos o la piel y las prominencias óseas. Estas bolsas funcionan de dos maneras: lubricando puntos de fricción y disipando la fuerza al distribuirla a través de un medio fluido, lo que distribuye homogéneamente la presión en la superficie de contacto. La mayoría de las innovaciones desarrolladas para la amortiguación de las fuerzas mecánicas se centran en la reducción de la presión en la interfaz de contacto, aunque más recientemente se han desarrollado dispositivos para reducir las fuerzas que actúan paralelas o tangenciales a la superficie, reduciendo la fricción y la cizalladura. Estos dispositivos se han aplicado a asientos, camas, y en superficies de soporte corporal de dispositivos médicos.









El líquido sinovial que llena las articulaciones y las bolsas se comporta como un material viscoelástico con propiedades reológicas muy particulares debido a su composición química. El principal componente químico del líquido sinovial es el ácido hialurónico (HA, hialuronano), un complejo glicosaminoglicano compuesto por unidades repetidas de disacárido que forman un polímero lineal en solución acuosa. El HA de alto peso molecular forma redes moleculares complejas debido a las interacciones estéricas y la asociación entre y dentro de las moléculas individuales. Dichas redes exhiben propiedades diferentes a las de las moléculas de HA aisladas. Pueden resistir un flujo de fluido rápido y de corta duración a través de la red, exhibiendo así propiedades elásticas que permiten distribuir tanto fuerzas de carga como de cizalladura dentro de la red. Por otro lado, un flujo del fluido mas lento y de mayor duración puede separar y alinear parcialmente las moléculas, permitiendo su movimiento y exhibiendo propiedades viscosas.

Debido a sus propiedades visco elásticas, el HA es la molécula ideal para absorber la presión variable y las fuerzas de cizalladura que se desarrollan en las articulaciones y en las interfaces de contacto durante la posición estática de pie, la marcha o la carrera. Por tanto, la presencia de HA en el líquido sinovial garantiza una lubricación articular óptima y protege el cartílago del daño mecánico en las distintas condiciones de funcionamiento de las articulaciones. En la osteoartritis y otras enfermedades articulares, la síntesis de HA se interrumpe, lo que resulta en un HA con un peso molecular significativamente menor y una viscoelasticidad reducida. Este HA anormal aumenta el desgaste del cartílago articular y acelera la progresión de la enfermedad. Las inyecciones repetidas de soluciones de HA de alto peso molecular y alta concentración, reducen el dolor osteoartrítico humano y el postraumático en las articulaciones del caballo y se usan como tratamiento médico para la osteoartritis. Este efecto analgésico se ha atribuido a una reducción duradera por las soluciones elastoviscosas de HA, de la transmisión de fuerzas mecánicas lesivas a las terminaciones nerviosas de la articulación que generan sensaciones de dolor.

Los parámetros viscoelásticos del líquido sinovial son muy particulares. Se han estudiado (Rainer y Ribitsch, 1985) en líquido sinovial de donantes con articulaciones sanas en un rango de cizalladura ("shear rate"), entre D = 10 -3 a 10 (+3) s-1. Los parámetros reológicos obtenidos daban una curva maestra común, que puede aceptarse como característica del fluido sinovial humano sano con una shear viscosity cero alta (6-60 Pa X s) y una pronunciada reducción con shear rates más altos. El shear module G, calculado a partir de la primera diferencia normal de estrés muestra un rango constante con valores entre 1 y 5 Pa. Los mayores tiempos de relajación promedio se observan en el rango de 2 a 5 s, y disminuyen linealmente al aumentar el shear rate a valores de 0.01 a 0.05 s. La viscosidad aumenta con la concentración de HA.

Actualmente en la fabricación de calzado se emplea una gran variedad de dispositivos amortiguadores, especialmente en las zapatillas deportivas. Se trata de sólidos elásticos, a menudo llamados geles, hechos con diferentes materiales. La suela exterior está generalmente compuesta de caucho de carbono o un material similar. Los materiales más comunes para la entresuela son etileno acetato de vinilo (EVA), poliuretano (PU) o una











combinación de ambos. Además, los dispositivos amortiguadores de los zapatos deportivos incluyen cámaras de aire (airbags) dentro de la suela de la zapatilla, situadas en los puntos apropiados, de modo que el pie comprime la cámara y el aire contenido en ésta ejerce un efecto de amortiguación elástica.

El sistema de amortiguación natural del cuerpo humano no está construido con silicona, caucho o geles sólidos, sino con un polisacárido elastoviscoso, el HA, disuelto en agua. Por lo tanto, imitamos el sistema natural de absorción de impactos creando una combinación de HA nativo y gel de HA modificado para incorporar a la suela de los zapatos. El HA se desarrolló con éxito durante millones de años de evolución para incorporar en una sola molécula las propiedades viscoelásticas requeridas para absorber óptimamente las variaciones de presión y de cizallamiento que inciden sobre las articulaciones al estar de pie, caminar o correr. El objetivo de este proyecto es incorporar a la suela de las zapatillas deportivas un producto que imita las características del líquido sinovial natural en las articulaciones humanas y cuyas propiedades reológicas proporcionan una protección similar o ligeramente mayor que la que tiene el HA nativo. El gel elastoviscoso que se pretende emplear es HA de alta concentración.

Esta propuesta se basa en la observación de que este compuesto, diseñado para absorber en las articulaciones de las extremidades inferiores los impactos de diferentes características que produce la fuerza vertical cuando permanecemos de pie, o durante el caminar, correr y saltar, disipando dicha fuerza en el plano horizontal (protección elástica). Con ello, la intensidad de la fuerza que se transmite a las articulaciones de la cadena cinemática de la pierna disminuye, reduciendo el desgaste y la degeneración con el tiempo del cartílago de las mismas. Este sistema proporciona a las articulaciones un sistema adicional de protección natural, útil para la actividad atlética de los jóvenes y también de las personas de mayor edad, en las que hay mayor vulnerabilidad articular al trauma mecánico durante el ejercicio y también reducción del dolor.

El objeto del proyecto consiste, toda vez que el comportamiento del HA ya ha sido evaluado en laboratorio, en optimizar la proporción adecuada de su uso dentro de la suela de un zapato, manteniendo sus propiedades beneficiosas para las articulaciones. Aunque el compuesto HA ya ha sido patentado para otros usos actualmente se está evaluando su patentabilidad para este novedoso caso de aplicación.

Tares previstas

- T1. Encapsulamiento. Definir las posibilidades de encapsulamiento del AH de alta concentración en la suela de un zapato deportivo y búsqueda del sistema adecuado para incorporar a la suela (cavidad, bolsa).
- T2. Experimentación. Confirmación experimental de la posibilidad de degradación del AH de alta concentración y tiempo requerido (Efecto de la temperatura y la compresión mecánica repetida).
- T3. Diseño y Prueba de la Suela. Diseño de la suela conteniendo el AH de alta concentración, con definición del volumen mínimo requerido y número de puntos de







emplazamiento en la suela. Medida experimental del cambio en la absorción de fuerza proporcionado a la suela por la presencia del HA de alta concentración.

T4. Estudio, escritura y solicitud de patente.

Potencial y plan de transferencia

Muy alto a corto plazo en sector calzado.

El resultado de este proyecto es directamente transferible al sector del calzado. Proporcionaría al licenciatario de la patente un argumento comercial diferencial para una nueva generación de calzado deportivo que previene el desgaste al que es sometido las articulaciones en situaciones de esfuerzo principalmente.

Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL4 actual (componentes validados en laboratorio) a un TRL6 (tecnología demostrada en entorno relevante).

Propiedad de la posible patente: 100% de UMH-CSIC.

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Instituto Tecnológico colaborador: Inescop

Hitos y entregables

- H1 (asociado a T1): Método de Encapsulado de AH Alta Concentración
- H2 (asociado a T2): Validación del AH Alta Concentración
- H3 (asociado a T3): Prototipo de suela validado
- H4 (asociado a T4): Solicitud de patente

Cronograma

Amortiguación Viscoelástica - Tareas	01 02 03 04	05 06	07 08 09 10	11 12
T1. Encapsulamiento.				
T2. Experimentación.		ad ad pa		
T3. Diseño y pruebas de la				
suela.				









T.4 Estudio, escritura y solicitud de patente.

Proyecto 6. Deep Mental

Las patologías englobadas en el grupo de las psicosis son enfermedades complejas que surgen mayoritariamente durante la adolescencia con una prevalencia de alrededor del 2% en la población general. Se trata de una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se ha relacionado con factores predisponentes, (genéticos, complicaciones obstétricas y perinatales, entre otros) y con factores precipitantes, (uso de sustancias y estresores vitales) y que afecta a funciones cerebrales determinantes para el funcionamiento en la vida social, familiar y personal como las emociones, la percepción, el pensamiento y la conducta.

Para el correcto diagnóstico de este grupo de enfermedades es necesario un seguimiento de los pacientes en las unidades mentales de los hospitales de, al menos, 24 meses de duración donde se realizan diferentes entrevistas, protocolos y pruebas fisiológicas con el objetivo de poder discernir entre esquizofrenia (una forma de psicosis de larga duración) y brote psicótico (una manifestación abrupta de lo que se podría considerar la sintomatología positiva de la esquizofrenia durante un breve periodo de tiempo). Las unidades de atención mental hospitalarias de referencia atienden a unos 2.600 pacientes al año, de los cuales unos 700 serán finalmente diagnosticados como esquizofrénicos. Este hecho pone de manifiesto que se trata de una enfermedad compleja y costosa, en términos económicos y personales, tanto para las entidades sanitarias como para los propios pacientes y familiares. Según datos del año 2018, el coste asociado a la esquizofrenia en España fue de unos 8.000 millones de Euros, incluyendo costes directos e indirectos; es decir, aproximadamente un 10% del presupuesto sanitario anual.

La aplicación de Inteligencia Artificial (IA) tiene un gran potencial en este contexto pudiendo ser muy relevante en el diagnóstico preciso de cada paciente. El uso de aprendizaje automático podría ayudar a identificar combinaciones de variables, ya recogidas en estas unidades mentales, donde la estadística convencional no puede llegar, y que posibilitarán la predicción anticipada del diagnóstico dentro de las primeras semanas a partir del primer episodio psicótico, considerando factores familiares, ambientales, respuesta al tratamiento, etc.

El objetivo final es transferir y validar este modelo en las unidades de Atención de Primeros Episodios Psicóticos o Unidades Mentales de los hospitales para la mejora de los servicios a los ciudadanos y la reducción de costes.

Se ha realizado un estudio preliminar con un número pequeño de muestras (n=30) y usando técnicas estadísticas clásicas que mostraba que hay diferencias estadísticas entre los dos grupos (esquizofrenia y brote psicótico). El objetivo de este proyecto para esta anualidad es llevar a cabo un modelo supervisado de clasificación a partir de algoritmos









de aprendizaje automático con un mayor número de muestras para validación. Para ello, se cuenta inicialmente con los datos de pacientes (n=1000) que han sido recogidos en las unidades de Atención de Primeros Episodios Psicóticos de los hospitales de San Juan de Alicante, Cuenca, Carlos III (Madrid), Bilbao y Hospital del Mar (Barcelona), y que pretende ser ampliado. Algunas de las variables e instrumentos de medida recolectados se exponen a continuación:

- Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) desarrollados por el Psychosis and Adicctions Research Group (PARG) para pacientes con esquizofrenia y sujetos control que incluye los datos sociodemográficos y clínicos recogidos habitualmente.
- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada heteroaplicada, de duración breve empleada para la detección y/u orientación diagnóstica de los trastornos psiquiátricos.
- Positive and Negative Síndrome Scale (PANSS): Evalúa el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia, y la psicopatología general desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro) y categorial (esquizofrenia positiva, negativa o mixta). Cada ítem se puntúa según una escala tipo Likert de 7 grados de intensidad.
- Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). Se trata de un instrumento que consta de un único ítem puntuado entre 1 (máximo nivel de deterioro funcional) y 100 (máximo nivel de funcionamiento), valorado en función de tres dimensiones: nivel de autonomía, funcionamiento social y funcionamiento ocupacional.
- MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Ha sido desarrollado para evaluar la cognición en las personas diagnosticadas de esquizofrenia y otros que evalúan el rendimiento de los siguientes dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, fluidez verbal y cognición social.
- Hinting Task: el test de las insinuaciones es una de las pruebas más utilizadas para la valoración de la teoría de la mente, específicamente en esquizofrenia. Dispone de una versión abreviada, adaptada al castellano. Consta de 10 historias breves, al final de cada historia, uno de los personajes deja caer una indirecta. Se pregunta al sujeto lo que ha querido decir realmente el personaje.
- Eyes Test. Evalúa la capacidad de reconocer el estado mental de las personas a través de la mirada. Al sujeto se le presentan 36 fotografías que recogen los ojos y las cejas de personas de ambos sexos. El sujeto debe elegir de entre cuatro palabras, aquella que mejor represente el estado mental del sujeto que aparece en la imagen.











- Theory of Mind Picture Stories Task (ToM). Esta prueba evalúa la teoría de la mente. Consta de seis historias que están divididas en cuatro viñetas cada una de ellas que el sujeto debe ordenar de forma cronológica.
- The Awareness of Social Inferences Test (TASIT): Diseñada por McDonald para la evaluación clínica de la Teoría de la Mente, evalúa la capacidad de identificar las emociones, la capacidad de hacer inferencias de estados mentales de los demás, y la capacidad para comprender el significado de comentarios literales y diferenciarlos de aquellos que no lo son, como la ironía y el sarcasmo.
- Índice de Reactividad Interpersonal (IRI). Cuestionario heteroadmisnitrado compuesto por 28 ítems que ofrece una medida multidimensional de la empatía a nivel global y de la empatía cognitiva y afectiva de forma específica

Tares previstas

- T1. Aprobación. Aprobación del proyecto por parte del CEIC.
- T2. Preprocesado de datos. Recepción, gestión de bases de datos y Análisis Exploratorio de Datos.
- T3. Análisis de datos. Entrenamiento y Validación del Modelo de Aprendizaje Automático supervisado capaz de clasificar entre 2 tipos de enfermedades que pertenecen al grupo de la psicosis: 1) Esquizofrenia y 2) Brote psicótico.
- T4. Resultados. Generación del informe de resultados.

Potencial y plan de transferencia

Muy alto a corto plazo en sector salud.

Se prevé en los próximos dos años desarrollar un sistema de ayuda al diagnóstico en nivel TRL7 integrado en los procedimientos diarios de toma de decisiones de los pacientes de esquizofrenia y brotes psicóticos. Este sistema podrá transferirse a empresas TIC del sector salud que enriquezcan su portfolio de soluciones en el ámbito de las enfermedades mentales.

Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL4 actual (componentes validados en laboratorio) a un TRL5 (tecnología demostrada en entorno relevante).

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH
- Instituto Tecnológico colaborador: ITI









Hitos y entregables

- H1 (asociado a T1): Proyecto aprobado.
- H2 (asociado a T2): Juego de datos de enfermedades de psicosis.
- H3 (asociado a T3): Modelo de aprendizaje automático supervisado.
- H4 (asociado a T4): Informe de resultados.

Cronograma

	Deep Mental - Tareas 01 02 03 04 05 t	06 07 08 09 10 11 12
	T1. Aprobación.	
	T2. Preprocesado de datos.	
1	T3. Análisis de datos.	[26]
1	T.4 Resultados.	日母。

Proyecto 7. Confort Ocular

A pesar de la enorme oferta de lágrimas artificiales actualmente en el mercado, la mayor parte solo ofrece un alivio sintomático del disconfort y el dolor ocular a muy corto plazo o presentan numerosos efectos secundarios. Por eso constituye una gran oportunidad desarrollar un tratamiento basado en el empleo de moléculas activas con pocos o ningún efecto secundario.

El objetivo de este proyecto para esta anualidad es validar en laboratorio la eficacia de la molécula ONG-003 para el tratamiento del disconfort ocular en ensayos "ex vivo" y en un modelo preclínico animal validado, con lo que se completaría la fase TLR4. Partimos de los resultados positivos obtenidos en una prueba de concepto del efecto del tratamiento agudo (con una sola gota) en cobayas albinos, cuyos resultados muestran que el tratamiento tópico ocular con ONG-003 aumenta la lagrimación basal sin provocar irritación o molestias oculares aparentes. El modelo del cobaya, tanto para estudios de registros electrofisiológicos "ex vivo" como de disconfort ocular "in vivo" ya ha sido utilizado por nuestro grupo de investigación para testar otras sustancias como potenciales tratamientos farmacológicos o su toxicidad, y se ha validado como un buen modelo de estudio preliminar a la traslación al estudio de la actividad en humanos. En ese sentido cabe destacar los estudios preclínicos realizados por nuestro laboratorio, empleando este modelo de cobaya, durante el desarrollo de las moléculas SYL 1001 y AVX-012, protegidas por sendas familias de patentes y que han finalizado los ensayos clínicos fase III y IIa, respectivamente.







Tares previstas

- T1. Ensayo "ex vivo". Ensayo "ex vivo" de la actividad de ONG-003 sobre la actividad espontánea y evocada de los nervios sensoriales de la superficie ocular: Se emplearán 25 cobayas Dunkin Hartley (Harlan) de peso comprendido entre 200 y 300 g, para ensayar el efecto de ONG-003 sobre la actividad espontánea y evocada por la estimulación natural (mecánica, química y térmica) de los distintos tipos funcionales de fibras sensoriales que inervan la superficie ocular. Los resultados permitirán definir los efectos de ONG-003 sobre la actividad de las distintas clases de neuronas sensoriales que inervan la córnea y la conjuntiva y establecer, al menos en parte, su mecanismo de acción.
- T2. Ensayo preclínico. Ensayo preclínico de eficacia de ONG-003 en un modelo animal de disconfort ocular crónico: Se emplearán 36 cobayas Dunkin Hartley (Harlan) de peso comprendido entre 200 y 300 g al inicio del estudio, para ensayar el efecto del tratamiento tópico con ONG-003 durante 21 días sobre la respuesta nociceptiva de los animales. Los resultados obtenidos permitirán definir los efectos sobre el disconfort ocular del tratamiento crónico con ONG-003.
- T3. Estudio, escritura y solicitud de patente.

Potencial y plan de transferencia

Muy alto a corto plazo en sector salud.

Una vez obtenida la patente de la molécula validada, se pretende transferir al sector farmacéutico para su explotación comercial.

Resultados esperados

Se pretende pasar de un TRL4 actual (componentes validados en laboratorio) a un TRL5 (componentes validados en entorno relevante).

Propiedad de la posible patente: 100% de UMH-CSIC.

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH

Hitos y entregables

- H1 (asociado a T2): Informe final de los ensayos y molécula validada.
- H2 (asociado a T3): Solicitud de patente.

<u>Cronograma</u>

Confort Ocular Tareas 01	02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12	SPACE PROPER
T1. Ensayo "ex vivo".		2











T2. Ensayo preclínico.	
T.3 Estudio, escritura y	
solicitud de patente.	11 pm

Además de sus actividades de apoyo en estos proyectos ya iniciados, la UCIE tiene previsto realizar el siguiente proyecto adicional correspondiente a la propia operativa de la UCIE-IN.

Proyecto transversal. Gestión UCIE-IN

Los objetivos principales de la UCIE son gestionar e impulsar los proyectos identificados, estimular la innovación interna y difundir los resultados obtenidos entre el tejido empresarial para que la transferencia sea una realidad. Las siguientes tareas son continuas durante todo el ejercicio.

Tares previstas

- T1. Acompañamiento y seguimiento de los proyectos en curso.
- T2. Adquirir equipamiento apropiado para los proyectos identificados.
- T3. Monitorización de la evolución de las líneas de investigación del IN y detección de potenciales resultados transferibles.
- T4. Gestionar la protección de resultados con potencial de transferencia y actualizar el porfolio de la oferta tecnológica del IN. En este sentido hay varios resultados con posibilidad de patente que ya se están gestionando y otros que están en curso. Dado el carácter mixto del IN, esta actividad se realiza en permanente coordinación tanto con la OTRI de la UMH como con el CSIC.
- T5. Formación del personal de la UCIE en temas claves de innovación y transferencia tecnológica. Esto incluye entre otras cosas asistencia a ferias, jornadas, y encuentros para identificar tecnologías y tendencias claves para transferir entre otros en el sector biosanitario y las necesidades del mercado, jornadas de formación en patentes y otras herramientas de trasferencia tecnológica.
- T6. Formación en temas de big data y aprendizaje automático del personal de la UCIE para el mejor impulso y gestión de proyectos relacionados con esta área.
- T7. Realización de accionés internas del IN para estimular el espíritu de transferencia entre los investigadores
- T8. Fomento de las colaboraciones y proyectos entre las entidades del sistema valenciano de innovación, especialmente con los centros más afines al sector salud, como el IISLaFe.







- T9. Difusión y transferencia de resultados. Se utilizarán las herramientas propias de la difusión y transferencia de resultados de innovación, como son conferencias, publicaciones, licitaciones, ofertas en la propia web, mailing a empresas y visitas personalizadas a posibles clientes. La idoneidad de utilizar una acción u otra se determinará en cada caso por la UCIE en función de los resultados de cada uno de los proyectos. En concreto y dado su relevancia se han identificado las siguientes acciones y objetivos principales dentro de esta actividad:
 - Asistencia a ferias. Con independencia de que pudiera haber más a lo largo del ejercicio, ya se han identificado como ferias potenciales interesantes las siguientes: Foro Transfiere 2020, Farmaforum 2020y BioSpain 2020.
 - Reuniones con empresas. Uno de los objetivos principales de la UCIE para este año es dar a conocer la oferta tecnológica entre el tejido empresarial valenciano. En este sentido, los objetivos son:
 - Contactar con 200 empresas valencianas de los sectores farma, salud y cosmética presentándoles la oferta tecnológica global del IN.
 - Reunirse con el 10% de las empresas para presentarles de forma particular la oferta tecnológica específica de su interés y explorar posibilidades de transferencia en cualquiera de sus modalidades

Responsables y personal/institutos/entidades asociados a este proyecto

- Personal de la UCIE del IN
- Investigadores del IN asociados a la UMH

Hitos y entregables

H1: Informe anual de la actividad UCIE.









Presupuesto

	lasaseta
Gastos subvencionables	Importe
Gastos de Personal	150.000€
Gastos de contratos de investigación y desarrollo con centros tecnológicos u organismos de investigación destinados de manera exclusiva al proyecto	30.000€
Gastos de servicios externos de consultoría y asistencia técnica destinados de manera exclusiva al proyecto	20.000€
Gastos de registro de derechos de propiedad industrial o inte- lectual derivados de la ejecución del proyecto	5.000€
Gastos de material fungible y suministros similares que se deriven directamente del proyecto	15.000€
Gastos de inversión en equipamiento científico y demás material inventariable, necesario para el desarrollo de las actividades	5.000€
Gastos derivados de actividades de formación del personal pro- pio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto	9.000€
Gastos de hospedaje y transporte del personal propio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto	5.000€
Gastos de publicación y difusión en ámbitos empresariales de los resultados directamente relacionados con el proyecto	10.000€
Coste del informe de auditoría sobre las cuentas justificativas del gasto del proyecto	1.000€
TOTAL	250.000€





.