

Conveni entre l'Agència Valenciana de la Innovació i la Fundació per a la Investigació de l'Hospital Universitari La Fe de la Comunitat Valenciana, per al manteniment i desenvolupament de la Unitat Científica d'Innovació Empresarial en l'Institut d'Investigació Sanitària La Fe

Reunits

D'una part, el Sr. Andrés García Reche, en qualitat de vicepresident executiu de l'Agència Valenciana de la Innovació, NIF Q0300865C, d'ara en avant AVI, que actua en nom d'aquesta institució i d'acord amb les atribucions que li confereix l'article 14.1.k de la Llei 1/2017, d'1 de febrer, de la Generalitat, per la qual es crea l'AVI (DOGV 08.02.2017), i autoritzat per a signar aquest conveni per l'Acord del Consell de data 2 d'octubre de 2020, d'acord amb el que s'estableix en l'article 160.1.b de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions, i l'article 12.6.b del Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriba la Generalitat i el seu registre.

D'una altra part, la Sra. Sonia Galdón Tornero, amb NIF 52708684K, en qualitat de directora gerent de la Fundació per a la Investigació de l'Hospital Universitari La Fe de Comunitat Valenciana, d'ara en avant Fundació, amb CIF G-97067557, inscrita en el Registre de Fundacions de la Comunitat Valenciana amb el número 369-V, amb seu a València (46026), Avinguda Fernando Abril Martorell, 106, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Torre A, planta 7a, que actua en nom d'aquesta institució, segons l'Acord de la Fundació de data 9 de desembre de 2019, en virtut d'escriptura d'elevació a acord públic de la Fundació de data 19 de desembre de 2019 davant del notari de València Sr. Luis Calabuig Leyva, amb el número de protocol 2.695.

Les dues parts, en la representació que exerceixen, es reconeixen capacitat legal mútua per a obligar-se i convindre en els termes d'aquest conveni i

Exposen

I. Que l'AVI és una entitat de dret públic de la Generalitat, de les que preveu l'article 155.1 de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions, facultada per a exercir potestats administratives i dur a terme activitats de prestació i de foment destinades a desenvolupar les polítiques públiques que l'Administració de la Generalitat aplique per a enfortir i desenvolupar el Sistema Valencià d'Innovació.

L'objecte general de l'AVI és millorar el model productiu valencià desenvolupant-ne de la capacitat innovadora per a aconseguir un creixement intel·ligent, sostenible i

integrador. Per a això, l'Agència dissenyarà i coordinarà l'estratègia d'innovació de la Comunitat Valenciana, i promourà l'enfortiment i desenvolupament del Sistema Valencià d'Innovació en conjunt, per tal d'impulsar la generació, la difusió, l'intercanvi i l'explotació de coneixement.

Per a aconseguir aquests objectius, tal com estableix l'article 6 de la Llei 1/2017, d'1 de febrer, de creació de l'AVI, entre les seues funcions s'estableix la de subscriure convenis amb entitats que desenvolupen activitats innovadores.

II. Que en el pressupost de l'AVI per a aquest exercici, aprovat per la Llei 10/2019, de 27 de desembre de 2019, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2020, hi ha una línia pressupostària d'ajuda per concessió directa per a inversions per a mantindre, desenvolupar o crear unitats científiques de transferència del coneixement cap a l'empresa, amb el codi S0702000, per un import de 2.375.000 euros.

Aquesta línia de subvenció està recollida en el Pla estratègic de subvencions de la Presidència de la Generalitat i els seus organismes públics per al període 2018-2020, aprovat per la Resolució de 6 de juny de 2018, de la Presidència de la Generalitat (DOG 18.06.2018).

III. Que en la relació de persones beneficiàries d'ajuda prevista en la línia nominativa indicada anteriorment hi ha la Fundació, amb un import d'ajuda de 250.000 euros.

IV. Que la Fundació és una institució sense ànim de lucre, amb personalitat jurídica pròpia i amb estatuts aprovats pel Govern Valencià en la reunió del dia 8 de febrer de 2002, i constituïda davant de notari el 24 de juliol de 2002. En data 23 d'abril de 2009, la Fundació va ser acreditada com a Institut d'Investigació Sanitària pel Ministeri de Ciència i Innovació, i incorpora des de llavors aquesta distinció a la seua denominació i exerceix les prerrogatives que li confereix la normativa sobre els instituts d'investigació sanitària. Que per l'Acta per a ratificar el vincle jurídic entre els constituents de l'Institut, de data 30 de juny de 2015, es delega en la Fundació la subscripció dels actes jurídics per a aconseguir els fins de l'Institut d'Investigació Sanitària La Fe, d'ara en avant l'Institut.

V. Que entre els fins de la Fundació hi ha la cooperació amb altres entitats amb l'objectiu d'afavorir i desenvolupar projectes d'investigació i que disposa dels mitjans materials i personals que li permeten executar legalment l'activitat descrita anteriorment.

VI. Que la Fundació declara:

- que compleix les obligacions recollides en l'article 14 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, i les concordants que inclou el Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.

- que no està incursa en cap de les prohibicions previstes en l'article 13 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.
- que no està subjecta a una ordre de recuperació pendent després d'una decisió prèvia de la Comissió Europea que haja declarat una ajuda al beneficiari il·legal i incompatible amb el mercat interior, ni està en crisi d'acord amb el que es disposa en l'article 2.18 del Reglament (UE) núm. 651/2014 de la Comissió, de 17 de juny de 2014, pel qual es declaren determinades categories d'ajudes compatibles amb el mercat interior en aplicació dels articles 107 i 108 del Tractat (DOUE L 187 de 26.06.2014).
- que, per a exercir la seua activitat, disposa de les autoritzacions administratives preceptives inscrites en els registres públics pertinents, i compleix qualsevol altre requisit exigint per les disposicions aplicables.
- que no té sol·licitada ni concedida cap altra ajuda de les diferents administracions públiques o d'altres ens públics o privats per a la mateixa finalitat.
- que està al corrent en el compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social i que no té deutes pendents de pagament amb l'Administració pública de la Comunitat Valenciana; així mateix, atorga el consentiment perquè l'AVI obtinga de manera directa l'acreditació sobre el compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.
- que és un organisme d'investigació segons es defineix en l'apartat 1.3, epígraf 15, lletra *ee*, del Marc comunitari sobre ajudes estatals a la investigació, el desenvolupament i la innovació (DO C 198 de 27.06.2014).

Aquestes declaracions impliquen el compromís de mantindre el compliment del que s'ha declarat durant el període de temps vinculat a la duració del conveni, incloent-hi el dret de cobrament, i el compromís de declarar les possibles alteracions de les circumstàncies recollides en aquesta declaració en el moment que es produïsquen.

Per tot això, les parts, de comú acord, declaren la voluntat de subscriure aquest conveni d'acord amb les següents

Clàusules

Primera. Objecte

Aquest conveni té per objecte gestionar l'ajuda directa concedida a la Fundació, a través de la línia nominativa S0702000, d'acord amb la dotació aprovada per la Llei 10/2019, de 27 de desembre de 2019, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2020, i és la base reguladora de la concessió de l'ajuda dirigida a executar un projecte l'objectiu

del qual és fer inversions per a mantindre i desenvolupar la unitat científica de transferència del coneixement cap a les empreses (UCIE) situada en l'NTC.

Segona. Actuacions i requisits del projecte

Les actuacions que durà a terme la Fundació per a executar el projecte i que finançarà l'AVI, tot això subjecte a l'execució i la justificació correctes en els termes que recull aquest conveni, són les que apareixen detallades en l'annex tècnic, en què s'exposen les actuacions que cal desenvolupar, així com els costos necessaris per a executar el projecte.

Les innovacions que s'han de desenvolupar es faran amb la col·laboració necessària de, almenys, dos organismes d'investigació o centres tecnològics que aportaran la seua experiència en el desenvolupament de tecnologia, per a focalitzar millor aquestes innovacions, de manera que arriben amb més probabilitat al mercat.

L'objectiu de la UCIE serà convertir el coneixement en innovacions aprofitables per a les empreses, així com desplegar les accions necessàries perquè se'n facilite la transferència efectiva per mitjà de la concessió de llicències, la creació d'empreses, la col·laboració en projectes d'R+D+I amb empreses, intercanvis de personal i altres maneres de gestionar els coneixements creats per l'NTC.

D'acord amb el que s'estableix en la clàusula dotzena, les activitats executades a l'empara d'aquest conveni hauran de tindre la consideració d'activitats no econòmiques. Així mateix, les innovacions desenvolupades haurà de difondre-les àmpliament l'entitat beneficiària, de manera no discriminatòria i no exclusiva, i els beneficis generats per la transferència de resultats hauran de tornar-se a invertir en activitats no econòmiques de la Fundació.

Al final del projecte haurà d'evidenciar-se la consecució d'innovacions amb la capacitat que les empreses les incorporen.

Tercera. Aportació econòmica

L'AVI finançarà el 100 % de les despeses subvencionables del projecte aportant a la Fundació dos-cents cinquanta mil euros (250.000 euros) a càrrec de la línia S0702000 del seu pressupost per a l'exercici 2020. L'aplicació econòmica és la 21.00131, que correspon a l'orgànica de l'AVI, i el subconcepte econòmic d'aquesta línia és el 781.

Quarta. Despeses subvencionables i període elegible

A l'empara d'aquest conveni, el període d'elegibilitat de les despeses subvencionables del projecte serà el comprés entre l'1 de gener i el 31 de desembre de 2020.

Seràn subvencionables les despeses següents, sempre que estiguen directament

relacionades amb el projecte i s'imputen dins del període elegible d'aquest:

a) Les despeses de personal, tant existent com de nova creació, incloent-hi salaris i quotes de la Seguretat Social, en centres de la Comunitat Valenciana, en la mesura que estiguen dedicades a desplegar el projecte. Les despeses de personal podran referir-se a doctors, titulats universitaris i personal tècnic i auxiliar.

No es consideren despeses subvencionables de personal les següents:

- Les hores extraordinàries, els pagaments per beneficis en el cas que el període de meritació no estiga dins del termini d'execució del projecte; els pagaments en espècie; les vacances no efectuades; les indemnitzacions per suspensions, acomiadaments, cessaments o finalitzacions de contracte ni les percepcions per matrimoni.
- Els complements o plusos salarials (antiguitat, coneixements especials, complements de lloc, complements en funció del resultat de l'empresa, complements de quantia i quantitat) no seran subvencionables, excepte que estiguen previstos en el conveni col·lectiu, en el contracte de la persona o en la normativa reguladora de la Fundació.

b) Les despeses de contractes d'investigació i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes d'investigació que es destinen exclusivament al projecte.

c) Les despeses d'adquisició de coneixements tècnics i patents adquirits o obtinguts per llicència de fonts externes en condicions de plena competència.

d) Les despeses de serveis externs de consultoria i assistència tècnica destinades de manera exclusiva al projecte.

e) Les despeses de registre de drets de propietat industrial o intel·lectual derivades de l'execució del projecte, ja que aquesta propietat correspondrà a l'entitat subvencionada.

f) Les despeses de material fungible i subministraments similars que es deriven directament del projecte.

g) Les despeses d'inversió en equipament científic i altre material inventariable, necessari per al desenvolupament de les activitats.

h) Les despeses de publicació i difusió en àmbits empresarials dels resultats directament relacionats amb el projecte.

i) Les despeses de serveis externs de consultoria destinats a garantir la transferència i aplicabilitat a les empreses dels resultats del projecte.

j) Les despeses derivades d'activitats de formació del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat amb les activitats del projecte imprescindibles per a executar el projecte.

k) Les despeses d'hostalatge i transport del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat amb les activitats del projecte. Quant a les despeses de transport, únicament seran elegibles les de desplaçament en mitjans públics de transport interurbà. Les despeses que s'imputen estaran limitades pels imports que estableix el Decret 24/1997, d'11 de febrer, del Govern Valencià, sobre indemnitzacions per raó del servei i gratificacions per serveis extraordinaris i les seues respectives modificacions.

l) El cost de l'informe d'auditoria sobre els comptes justificatius de la despesa del projecte.

m) Si escau, els tributs abonats efectivament per l'entitat beneficiària. En cap cas es consideren despeses subvencionables els impostos indirectes quan siguen susceptibles de recuperació o compensació, ni els impostos personals sobre la renda, fet que caldrà acreditar de manera fefaent.

Quan l'import de la despesa subvencionable supere les quanties establides per al contracte menor en la normativa bàsica de contractació del sector públic vigent, caldrà ajustar-se al que s'estableix en els procediments que indica aquesta i, especialment, a la disposició addicional 54a de la Llei 9/17, de 8 de novembre, de contractes del sector públic.

Cinquena. Justificació de les actuacions

La Fundació haurà de presentar la documentació justificativa d'execució del projecte amb data límit del 25 de gener de 2021. Els pagaments de les quotes a la Seguretat Social corresponents a 2020, però que ha d'ingressar l'entitat beneficiària després data límit esmentada, s'hauran de presentar com a màxim el 5 d'abril de 2021.

La justificació s'haurà de fer mitjançant el sistema de compte justificatiu aportant un informe de la persona o l'entitat auditora de comptes inscrita com a exercent en el Registre Oficial d'Auditors de Comptes dependent de l'Institut de Comptabilitat i Auditoria de Comptes previst en l'article 74 del Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.

El compte justificatiu haurà de contindre aquesta documentació:

1. Una memòria tècnica justificativa amb la indicació de les activitats executades i dels resultats obtinguts. S'hi haurà d'incloure informació detallada sobre el desenvolupament i el grau de compliment del projecte, així com, si escau, les desviacions produïdes i les causes. S'hi hauran d'incloure aquests punts:

- L'objecte, la finalitat del projecte i les actuacions relacionades.
- El contingut i l'abast dels resultats del projecte.
- El Pla de treball, amb una referència expressa a cada una de les actuacions del projecte.
- Una descripció detallada dels conceptes de despesa justificats, amb una referència a la vinculació a les actuacions del projecte.
- Els canvis produïts en les diferents partides del pressupost amb la indicació dels motius.

2. Una memòria econòmica justificativa de les despeses i els pagaments efectuats, que haurà d'incloure:

2.1 Una relació detallada de les despeses i les inversions de l'activitat, amb la identificació de la persona o l'entitat creditora i del document, l'import, la data d'emissió i la data de pagament. Si escau, una relació de les quantitats inicialment pressupostades i les desviacions produïdes.

2.2 Les factures o els documents de valor probatori equivalent en el tràfic jurídic mercantil o amb eficàcia administrativa incorporats en la relació a què fa referència el paràgraf anterior, i la documentació acreditativa del pagament.

La documentació acreditativa del pagament a què fa referència el paràgraf anterior podrà substituir-se per una certificació de la persona que assumisca la representació legal de l'entitat que acredite que les despeses i inversions de l'activitat s'han pagat íntegrament i que la documentació original acreditativa del pagament efectuat està en les dependències d'aquesta, sense perjudici que l'auditor, per a elaborar l'informe, haja de comprovar si hi ha documents acreditatius del pagament, d'acord amb l'Ordre EHA/1434/2007 esmentada en el punt 2.5.

Seràn subvencionables les despeses incorregudes en l'execució del projecte sempre que la data del justificant de despesa estiga compresa en el període d'execució d'aquest, indicat en la clàusula quarta.

Els documents de pagament emesos per l'entitat beneficiària poden tindre data de venciment posterior al període d'execució del projecte que es justifica, sempre que aquesta data estiga compresa dins del termini concedit per a presentar la documentació justificativa que s'indica en el primer paràgraf d'aquesta clàusula.

En tot cas, no s'admetran els pagaments en efectiu.

En l'execució dels projectes s'haurà de mantindre, a més, un sistema de comptabilitat separat o un codi comptable adequat en relació amb totes les transaccions relacionades amb el projecte, sense perjudici de les normes de comptabilitat nacional, que permeta identificar les transaccions relacionades, la nota d'intervenció comptable de l'ajuda concedida, les despeses i inversions del projecte, l'eixida de fons per a pagar aquestes despeses i inversions i la recepció dels béns finançats.

2.3 Quan l'import de la despesa subvencionable supere les quanties establides per al contracte menor en la normativa bàsica de contractació del sector públic vigent, caldrà indicar el tipus i la denominació del contracte administratiu, el codi de l'expedient de contractació, la descripció del procediment seguit (obert, restringit, negociat amb publicitat o sense) i la manera d'adjudicació (únic criteri preu o diversos criteris). Caldrà adjuntar-hi una còpia completa de l'expedient del procediment de contractació seguit.

No obstant això, aquesta còpia completa de l'expedient de contractació es podrà substituir per una certificació de la persona que assumisca la representació legal de l'entitat que acredite que s'ha complit el procediment legalment previst per a aquesta entitat en la normativa de contractació del sector públic.

2.4 Una certificació de no haver rebut altres ingressos o subvencions que hagen finançat l'activitat subvencionada.

2.5 Un informe elaborat per una persona física o jurídica auditora de comptes inscrita en el Registre Oficial d'Auditors de Comptes, en el qual s'han de detallar les comprovacions que s'han fet i cal fer constar tots els fets o les excepcions que pogueren suposar un incompliment de les entitats beneficiàries de la normativa aplicable o de les condicions imposades per a percebre la subvenció. La persona auditora de comptes que revise el compte justificatiu s'haurà d'ajustar al que es disposa en l'Ordre EHA/1434/2007, de 17 de maig, per la qual s'aprova la norma d'actuació de la persona física o jurídica auditora de comptes en l'execució dels treballs de revisió de comptes justificatius de subvencions, en l'àmbit del sector públic estatal, previstos en l'article 74 del Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.

L'entitat beneficiària estarà obligada a posar a la disposició de l'auditoria tots els llibres, registres i documents que se li sol·liciten per a efectuar-ne la revisió, així com a conservar-los per a les actuacions de comprovació i control previstes en la legislació vigent. Si escau, haurà de confeccionar i facilitar-li la declaració que continga una relació detallada d'altres subvencions, ajudes, ingressos o recursos que hagen finançat l'activitat subvencionada, amb la indicació de l'import, la procedència i l'aplicació.

2.6 Una justificació gràfica de l'actuació objecte de l'ajuda que acredite que aquesta s'ha dut a terme d'acord amb les especificacions i condicions que estableix aquest conveni i que responga a les factures referides en l'apartat 2.2.

2.7 L'acreditació del compliment de les normes de publicitat exigides en la clàusula catorzena.

2.8 En relació amb les despeses de serveis externs, haurà de presentar-se aquesta justificació documental acreditativa:

Còpies dels informes, els estudis o les memòries resultants dels treballs duts a terme pel proveïdor extern. En cas que els treballs no es concreten en un informe que justifique la despesa, haurà de presentar-se documentació equivalent que demostre la prestació del servei (com ara les actes de reunions, un informe del proveïdor amb els detalls de les actuacions executades, els resultats d'assajos i proves de laboratori, la tipologia de les tasques d'enginyeria i disseny fetes, les publicacions, el material divulgatiu de promoció i difusió, etc.).

La justificació haurà de fer-se amb els mitjans disponibles en la pàgina web de l'AVI <http://innoavi.es/actuaciones-proyectos/>, amb signatura i registre electrònic. L'òrgan concedent podrà elaborar instruccions de justificació aclaridores, que desenvolupen el que s'estableix en aquest conveni. Aquestes instruccions les haurà de remetre l'AVI a la Fundació.

La Fundació haurà de mantindre a la disposició de l'AVI i de les autoritats de gestió, certificació i auditoria, tots els documents justificatius relacionats amb les despeses i els

pagaments objecte de l'ajuda durant un període de cinc anys.

En el cas d'adquisició de béns inventariables, els serà aplicable el que s'estableix en els apartats 4 i 5 de l'article 31 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions. El període durant el qual la Fundació ha de destinar els béns adquirits a la finalitat concreta de la subvenció serà de cinc anys per als béns inscripcionals en el registre públic i de dos anys per a béns no inscripcionals en aquest registre.

La Fundació autoritza l'AVI per a recaptar els certificats que hagen d'emetre l'Agència Estatal d'Administració Tributària, la Tresoreria General de la Seguretat Social i la conselleria competent en matèria d'hisenda o tributs que acrediten que la Fundació compleix les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.

L'AVI es reserva el dret de sol·licitar tota la documentació addicional que es considere necessària en relació amb la justificació de les despeses.

La justificació de les despeses de personal es basarà en un sistema de control que reculla, per a cada treballador imputat a les actuacions objecte de subvenció, les tasques desenvolupades i les hores dedicades a les activitats objecte del conveni.

Sisena. Pagament de l'ajuda, bestretes i garanties

El pagament de l'ajuda s'ha de fer una vegada complit el que s'estableix en la clàusula cinquena d'aquest conveni.

Sense perjudici del que s'ha dit, podrà anticipar-se el pagament de l'ajuda d'acord amb les condicions establides en l'article 171 de la Llei 1/2015, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions, i amb el que es preveu en l'article 44.10 de la Llei 10/2019, de 27 de desembre de 2019, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2020, el qual estableix que podrà lliurar-se fins al 100 % de l'import una vegada concedida, amb exempció de l'obligació de prestar garantia d'acord amb l'article 44.15 lletra o, de la Llei 10/2019 esmentada.

No podrà fer-se el pagament o la bestreta de l'ajuda mentre no s'haja verificat que la Fundació està al corrent en el compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.

Setena. Comissió de seguiment

En el marc de l'objecte d'aquest conveni, es constituirà una comissió de seguiment formada per quatre membres, dues persones designades per l'AVI, una d'elles la persona que n'ocupe la secretaria general, que assumirà la presidència de la comissió, sense perjudici que es delegue, i que, a més, nomenarà l'altra persona en representació de l'AVI i, d'altra banda, dues persones designades per la Fundació.

Són funcions d'aquesta comissió:

- Supervisar l'execució del conveni, així com adoptar les decisions i dictar les instruccions necessàries amb la finalitat d'assegurar l'execució correcta de les activitats convingudes, incloent-hi a aquest efecte la solució, en primera instància, de les controvèrsies d'interpretació i compliment que puguen plantejar-se respecte del conveni subscrit.
- Informar les parts dels retards i les incidències que es puguen presentar durant l'execució del conveni.
- Proposar variacions pressupostàries entre les diferents actuacions del projecte, segons s'estableix en la clàusula novena.
- Acordar els comunicats i les notes de premsa que s'han d'emetre conjuntament o que ha d'emetre cada una de les parts.

La presidència de la comissió correspon a l'AVI a través de la seua secretaria general, sense perjudici que es delegue. La secretaria l'exercirà un dels representants de la Fundació per invitació de la presidència. La comissió podrà estar assistida per experts, amb veu però sense vot, que tinguen un perfil professional o competència tècnica d'acord amb la matèria objecte de l'ajuda, a proposta de les parts.

Per a complir les seues funcions, aquesta comissió es reunirà mensualment en sessió ordinària i tantes vegades com ho sol·licite alguna de les parts en sessió extraordinària. Aquesta comissió es considera constituïda quan hi estiguen representades totes les parts i hi estiguen presents les persones que n'assumisquen la presidència i la secretaria.

L'òrgan de l'AVI al qual es destinaran les actes de la comissió de seguiment serà la Subdirecció General de Programes d'Innovació.

Pel que fa al règim de funcionament d'aquesta comissió de seguiment, es farà el que es disposa en els articles 15 i següents de la Llei 40/2015, d'1 d'octubre, de règim jurídic del sector públic.

A l'efecte d'adoptar acords, la presidència haurà de dirimir amb el seu vot en cas d'empats.

En la designació de representants de la Fundació en aquesta comissió, es procurarà que hi haja una presència equilibrada d'homes i dones.

En cap cas la pertinença a aquesta comissió haurà d'interpretar-se com una creació de vincle laboral o empresarial entre les parts.

De manera expressa es fa constar que les funcions d'aquest òrgan de seguiment no poden suposar un detriment o una minoració de les prerrogatives que atribueix la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, a l'AVI com a ens concedent de la subvenció.

Huitena. Incompatibilitat amb altres ajudes

La subvenció que es regula en aquest conveni és incompatible amb altres subvencions, ajudes, ingressos o recursos per a executar les activitats finançades, procedents de qualsevol administració o ens públic o privat, estatal, de la Unió Europea o d'organismes internacionals.

Novena. Alteració de les actuacions

A petició de la Fundació i amb un informe favorable previ d'aquesta comissió de seguiment prevista en el conveni, l'AVI podrà autoritzar, mitjançant la resolució corresponent de la persona titular de la vicepresidència executiva de l'AVI, variacions superiors al 30 % entre els imports assignats a cada una de les despeses subvencionables recollides en l'annex tècnic, i s'hi podrà afegir a aquest efecte algun dels costos elegibles que estableix la clàusula quarta i no fixats en l'annex esmentat, sempre que aquestes variacions no suposen un increment de l'import de la subvenció total prevista, ni s'altere l'objecte del projecte.

El termini màxim per a sol·licitar la modificació serà el 30 de novembre de 2020.

S'autoritzen, sense necessitat de sol·licitar-ho ni d'una resolució expressa, modificacions en la distribució de les despeses subvencionables que figuren en l'annex tècnic que suposen variacions, per a cada cost subvencionable, d'un màxim del 30 % de l'import indicat en l'annex esmentat, i així mateix es podrà afegir a aquest efecte algun dels costos elegibles establits en la clàusula quarta i no fixats en aquest annex, que té una despesa inicialment prevista, per tant, de 0 (zero) euros. En aquest cas, l'import subvencionable del nou cost serà, com a màxim, igual al 10 % del total del pressupost del projecte indicat en l'annex.

En cas de modificacions en la distribució de les despeses subvencionables indicades en el paràgraf anterior, les minoracions de les despeses subvencionables amb execució inferior a la prevista es compensaran amb els increments de les que hagen tingut una execució superior, sempre que no s'altere l'import total de l'ajuda ni l'objecte previst en el projecte.

Desena. Actuacions de comprovació i control

La Fundació estarà sotmesa a les actuacions de comprovació, verificació i control que hauran d'efectuar tant l'AVI com els òrgans competents de la Generalitat, de l'Administració general de l'Estat, i al que s'estableix en la normativa relativa a la gestió de les ajudes i a qualsevol altra normativa aplicable.

Onzena. Minoració, revocació i reintegrament

D'acord amb el que es disposa en l'article 37.2 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, quan el compliment de l'entitat beneficiària s'aproxime significativament al compliment total i acredite una actuació inequívocament tendent a

satisfereix els seus compromisos, es minorarà, o si escau, es reintegrarà la quantitat corresponent. Per a això, es tindran en compte les instruccions dictades pel vicepresident executiu de l'AVI en què es recullen els criteris de minoració proporcional que resulten aplicables.

En el cas que es produïska un incompliment total o parcial, però que no s'aproxime de manera significativa al compliment total tal com recull el paràgraf anterior, així com en el cas de l'obtenció concurrent d'altres ajudes i subvencions per a executar les actuacions que preveu aquest conveni, pertocarà la revocació total de l'ajuda i, si escau, tramitar-ne el reintegrament oportú, amb una audiència prèvia a la persona interessada.

Tot això segons el que es disposa en l'article 37 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, que preveu causes de reintegrament que seran aplicables a aquest conveni, i igualment és aplicable el que es fixa en l'article 172 de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions.

Dotzena. Compatibilitat amb la normativa europea sobre ajudes públiques

D'acord amb l'article 7.4 del Decret 128/2017, de 29 de setembre, del Consell, pel qual es regula el procediment de notificació i comunicació a la Comissió Europea dels projectes de la Generalitat dirigits a establir, concedir o modificar ajudes públiques, i segons el que es disposa en l'apartat 2.1.1 de la comunicació de la Comissió sobre el Marc sobre ajudes estatals d'investigació i desenvolupament i innovació (2014/C 198/01), no s'aplicarà el que s'estableix en l'article 107.1 del Tractat de funcionament de la Unió Europea i, per tant, no tindran la consideració d'ajudes estatals les que preveu aquest conveni, ja que s'atorguen a un organisme d'investigació per a dur a terme activitats no econòmiques, definides segons l'apartat 1.3, epígraf 15, lletra ee, i l'apartat 2, epígraf 19, de la comunicació esmentada, i, per tant, no estaran subjectes a l'obligació de notificar prèviament a la Comissió de la Unió Europea.

En tot cas, l'entitat queda obligada a destinar l'ajuda rebuda a usos relacionats exclusivament amb activitats no econòmiques, i queden excloses de l'objecte de la subvenció la prestació de serveis d'R+D i l'R+D que duen a terme empreses i qualsevol altra activitat de naturalesa econòmica que implique l'oferta de béns o serveis en el mercat o que supose un avantatge per a una empresa determinada.

Tretzena. Subcontractació

No és possible la subcontractació.

Catorzena. Comunicació i publicitat

Les parts entenen que la divulgació pública d'aquest conveni n'és un element essencial; per això, en tots els aspectes relacionats amb la comunicació externa del programa, l'AVI

i la Fundació hauran d'estar coordinades en tot moment.

La publicitat de l'ajuda concedida es durà a terme segons el que es disposa en l'article 18 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.

Totes les actuacions públiques que es desenvolupen a l'empareda d'aquest conveni hauran d'incorporar la imatge corporativa de l'AVI, sense que això supose, en cap cas, que aquest pugua interpretar-se com una concessió mútua d'algun dret, títol, interès o llicència en relació amb els noms, les marques, els logotips o altres drets de propietat intel·lectual o industrial de cada una de les parts. Per tant, la Fundació es compromet a incloure el logotip de l'AVI en tot el material divulgatiu que pugua derivar-se de les actuacions que es facen en aplicació de les clàusules d'aquest conveni.

La Fundació haurà de facilitar, perquè l'AVI l'aprove prèviament, una versió preliminar de totes les publicacions impreses (llibres, fullets, diplomes o certificacions acreditatives, invitacions, marxandatge, *rollers*, fons publicitaris i adhesius) i audiovisuals que utilitzen el logotip de l'AVI.

Sense caràcter exhaustiu, la Fundació haurà de donar publicitat a l'ajuda rebuda en els contractes laborals i de serveis, en la seua pàgina web, en publicacions, ponències, equips, material inventariable, així com en activitats de promoció, en qualsevol mitjà de difusió, dels assoliments i resultats aconseguits, i esmentar expressament que l'actuació s'ha finançat a càrrec del pressupost de l'AVI.

Per aplicació dels articles 9.1.c, 10.2 i 3 de la Llei 2/2015, de 2 d'abril, de la Generalitat, de transparència, bon govern i participació ciutadana de la Comunitat Valenciana, i de l'article 12.2 del Decret 105/2017, de 28 de juliol, que la desplega, una vegada subscrit, aquest conveni es publicarà en el termini de 10 dies hàbils des que s'inscriba en el Registre de convenis de la Generalitat.

Quinzena. Comunicacions electròniques

La Fundació haurà de presentar la documentació relativa a qualsevol tràmit corresponent a aquest conveni usant els mitjans electrònics establits per l'AVI a través de la plataforma d'aportació de documentació situada en l'enllaç següent, i haurà d'indicar el número d'expedient INNCON/2020/6: https://www.gva.es/es/inicio/procedimientos?id_proc=20704&version=amp

Així mateix, les comunicacions de l'AVI a la Fundació s'hauran de fer a través de la "Carpeta ciutadana" del "Punt d'accés general" de la Generalitat Valenciana en l'adreça web <https://www.tramita.gva.es/cdc/aplicacio/inicia.html?idioma=es>, i caldrà dirigir-les a la Sra. Silvia Sánchez Salvo, l'adreça electrònica de la qual és silvia_sanchez@iislafe.es.

Setzena. Independència

La formalització del present conveni no implica l'existència d'associació o creació de cap mena d'entitat conjunta de col·laboració, de manera que cap de les parts podrà obligar i vincular l'altra en virtut d'aquest conveni, i seran independents entre si, sense que hi intervinga cap relació de representació o agència.

La subscripció d'aquest conveni no suposa cap relació laboral o de qualsevol altre tipus entre els professionals que hagen de desenvolupar les activitats i l'AVI, sense que se li puga exigir tampoc cap responsabilitat, directa ni subsidiària, per actes o fets esdevinguts en el desenvolupament d'activitats.

Dessetena. Protecció de dades de caràcter personal

Les dades de caràcter personal que faciliten les parts es tractaran d'acord amb el que es disposa en la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades personals i garantia dels drets digitals, i el Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016.

Amb la signatura d'aquest conveni, la Fundació atorga el consentiment per a rebre informació sobre altres actuacions de l'AVI, així com perquè aquesta puga cedir les seues dades a altres agents del Sistema Valencià d'Innovació per a actuacions relacionades amb aquest sistema.

Dihuitena. Registre

Aquest conveni s'haurà d'inscriure en el Registre de convenis de la Generalitat, tal com estableix el Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriga la Generalitat i el seu registre.

La Fundació presta el consentiment exprés per a incloure les dades rellevants del conveni que es regulen en aquest decret i fer-les públiques.

La Fundació accepta que se la incloga en una llista de beneficiaris que recollirà el nom del projecte i l'import de fons públics assignats segons es recull en l'article 7, apartat 2, lletra *d*, del Reglament (CE) 1828/2006 de la Comissió de 8 de desembre.

Denovena. Legislació aplicable

- a) Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions i Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.
- b) Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions.
- c) Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques.
- d) Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics; Reial decret 1671/2009, de 6 de novembre, pel qual es desenvolupa parcialment la Llei

11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics en els aspectes que es mantinguen vigents d'acord amb el que s'estableix en la disposició final setena, en relació amb la disposició derogatòria 2.b i g, les dues de la Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques, i el Decret 220/2014, de 12 de desembre, del Consell, pel qual s'aprova el Reglament d'administració electrònica de la Comunitat Valenciana.

e) Llei 2/2015, de 2 d'abril, de la Generalitat, de transparència, bon govern i participació ciutadana de la Comunitat Valenciana

f) Comunicació de la Comissió relativa al concepte d'ajuda estatal d'acord amb el que es disposa en l'article 107, apartat 1, del Tractat de funcionament de la Unió Europea (DO C 262/1 de 19.7.2016).

g) Ordre EHA/1434/2007, de 17 de maig, per la qual s'aprova la norma d'actuació dels treballs de revisió de comptes justificatius de subvencions en l'àmbit del sector públic estatal.

h) Llei 40/2015, d'1 d'octubre, de règim jurídic del sector públic.

i) Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriba la Generalitat i el seu registre.

j) Qualsevol altra normativa que siga aplicable.

Vintena. Entrada en vigor i duració

Aquest conveni entrarà en vigor a aquest efecte el dia que se signe, i la duració s'estendrà fins al 31 de desembre de 2020, sense perjudici que el període elegible de les despeses subvencionables siga des de l'1 de gener de 2020, d'acord amb el que es disposa en la clàusula quarta, i que la justificació puga efectuar-se dins del termini establert en la clàusula cinquena.

Vint-i-unena. Rescissió

Aquest conveni podrà resoldre's per les causes següents:

a) L'acord unànime de les parts signants.

b) L'incompliment de les obligacions i els compromisos assumits d'alguna de les parts signants, així com qualsevol incompliment de la normativa en matèria de subvencions públiques.

c) Una decisió judicial declaratòria de la nul·litat del conveni.

d) Qualsevol causa diferent de les anteriors prevista en el conveni o en altres lleis.

En cas d'extinció del conveni per finalització anticipada abans de l'extinció convencional, hauran de concloure's les actuacions en curs d'execució, i dur-se a terme la liquidació econòmica i administrativa de les obligacions contretes fins al moment.

Vint-i-dosena. Delegació en la vicepresidència executiva de l'AVI

Es faculta la vicepresidència executiva de l'AVI per a dictar les resolucions necessàries per al desplegament, l'eficàcia i l'execució del conveni.

Vint-i-tresena. Jurisdicció

La jurisdicció a la qual les dues parts han de sotmetre les qüestions litigioses que puguen sorgir respecte del conveni és la contenciosa administrativa.

I per a deixar constància als efectes oportuns i en prova de conformitat, les parts subscriuen el present conveni amb signatura electrònica digital certificada.

Vicepresident executiu de l'Agència
Valenciana de la Innovació

Directora general de la Fundació per a la
Investigació de l'Hospital Universitari La
Fe de la Comunitat Valenciana

Firmat per María Sonia Galdón Tornero el
08/10/2020 11:48:26

Càrrec: Directora Gerente Fundación La Fe


Instituto de Investigación
Sanitaria La Fe

Andrés García Reche

Sonia Galdón Tornero

ANNEX TÈCNIC

Després de crear i posar en marxa la Unitat Científica d'Innovació Empresarial (UCIE) de la Fundació per a la Investigació de l'Hospital Universitari La Fe, es continuarà amb l'estructura organitzativa. Es disposarà d'un espai, mobles i prestació d'equips bàsics per a l'activitat de la UCIE. L'IIS La Fe posa així mateix el coordinador de la UCIE i proporcionarà personal de suport per a les actuacions.

S'establirà la col·laboració amb un centre tecnològic que posarà, a temps parcial, personal per al seguiment i assessorament d'actuacions d'innovació i que executarà una part de les tasques.

Es posa a la disposició un coordinador de la UCIE, que serà el responsable d'innovació, per a contractar posteriorment més persones i seleccionar actuacions d'innovació per a desenvolupar.

L'IIS La Fe aporta les idees i els descobriments científics en l'àmbit de salut, així com els coneixements clínics necessaris per a executar les actuacions.

La UCIE proporcionarà els serveis especialitzats, materials i equips per a desenvolupar les innovacions, mentre que altres suports externs, com ara instituts tecnològics o altres centres d'investigació, col·laboraran per a aportar idees i el coneixement tecnològic necessari, així com el coneixement sobre les necessitats de les empreses, per tal d'establir la connexió entre les possibilitats que ofereix la ciència i les oportunitats d'aplicació a nous productes i processos.

Per al bon funcionament de la UCIE s'establiran, a més, una sèrie de relacions horitzontals i verticals, com s'expressa a continuació.

Relacions verticals

- Comitè d'Innovació
- Coordinador de la UCIE
- Responsables d'actuacions d'innovació

Relacions horitzontals

- Coordinador de la UCIE amb el responsable d'Innovació/OTRI
- Responsable d'Innovació/OTRI amb la direcció de l'IIS La Fe
- Gestió administrativa, comptabilitat i recursos informàtics de l'IIS La Fe
- Gestió de desenvolupament de persones de l'IIS La Fe
- Àrea Clínica i Científica de l'IIS La Fe
- Àrea Jurídica de l'IIS La Fe
- Àrea de Difusió de la Ciència i RSC
- Àrea de Bioestadística de l'IIS La Fe

- Àrea de Qualitat de l'IIS La Fe
- Responsables d'actuacions amb assessors assignats de centre tecnològic i de l'IIS La Fe

Funcionament

- Coordinador UCIE en comunicació amb el responsable d'Innovació/OTRI.
- Comitè d'Innovació per a triar i seleccionar les propostes d'actuacions d'innovació que cal desenvolupar i assegurar-se que es tracta d'innovacions originals, no desenvolupades anteriorment per altres.
- Gestió administrativa.
- Sota el coordinador de la UCIE hi haurà un responsable de derivar la investigació duta a terme en l'IIS La Fe i convertir-la en projectes d'innovació.

ACTUACIONS D'INNOVACIÓ

En el marc del manteniment i el desenvolupament d'aquesta UCIE, es comprendran aquestes actuacions per a 2020:

ACTUACIÓ 0: Coordinació i gestió de la Unitat Científica d'Innovació Empresarial (UCIE) de l'IIS La Fe, foment de sinergies en el SVI i formació

Tasca 0.1: Disseny tecnicoeconòmic i avaluació de les actuacions per a desenvolupar en el marc de la UCIE

Identificació de les necessitats clíniques no cobertes a l'Hospital, cerca de noves idees per a desenvolupar-les i donar possible resposta a les necessitats identificades, així com els investigadors responsables i possibles col·laboradors del Sistema Valencià d'Innovació i altres, per a executar-les. Entre totes les iniciatives presentades, es farà un procés d'avaluació, es prioritzaran les més interessants des del punt de vista clínic i de potencial de transferència i es descartaran les que tinguen caràcter molt científic i allunyat, encara, del mercat.

Tasca 0.2: Execució i seguiment tecnicoeconòmic de les actuacions

Durant la fase d'execució de les actuacions d'innovació, s'identificaran els col·laboradors i proveïdors més apropiats per a les actuacions que calga executar, es redactaran i es formalitzaran els acords de contractació d'R+D+I corresponents, i de prestació de serveis en els casos de consultoria i assistència tècnica, i es durà a terme una coordinació i un seguiment constants, juntament amb els investigadors responsables, de l'execució de les actuacions corresponents, mitjançant el seguiment de l'execució de les tasques descrites en cada actuació, amb reunions periòdiques entre tots els participants (equip investigador, centre tecnològic, proveïdors, etc.) de cadascuna de les actuacions, i

supervisant l'execució correcta dels imports econòmics i de gestió de RH imputats, i dels resultats que es van obtenir.

Tasca 0.3: Redacció de memòries tecnicoeconòmiques de justificació per a les actuacions presentades

En l'últim trimestre de 2020, s'identificaran i es recopilaran els costos i les despeses imputats en cada actuació i en la totalitat del projecte, la revisió i aprovació dels diferents informes de resultats presentats pels proveïdors, la redacció i compilació de les memòries de justificació tècnica i econòmica corresponents, i la coordinació de la visita d'auditoria de justificació de l'equip d'auditors ROAC.

Tasca 0.4: Foment de les sinergies amb el Sistema Valencià d'Innovació Entitats d'investigació

Per a aquest any 2020 es preveu desenvolupar tasques per a aconseguir noves sinergies i col·laboracions entre entitats del Sistema Valencià d'Innovació. Per a això, les tasques que cal desenvolupar són: *matching* entre les línies d'R+D+I dels diferents investigadors/tecnòlegs de totes dues institucions, dut a terme pels tècnics d'Innovació de les UCIE corresponents; pla de visites guiades d'investigadors/tècnics de l'IIS La Fe als centres seleccionats; formulació de projectes d'innovació conjunts. Plantejament de propostes de cara a les ajudes AVI o altres ajudes d'innovació per a 2021.

Empreses

Per a aquest any 2020 es preveu desenvolupar tasques que a aconseguir noves sinergies i col·laboracions entre entitats del Sistema Valencià d'Innovació, en aquest cas amb empreses valencianes del sector salut. S'establirà una primera presa de contacte amb les empreses esmentades per a conèixer-ne el grau d'interés. Si no demostren interès, es buscaran altres possibles interessades.

Tasca 0.5: Formació

La tasca de formació és una de les més importants i recurrents en l'àmbit de la innovació, ja que és necessària una promoció constant de la cultura de la innovació entre els investigadors i els clínics, per a assegurar una transferència efectiva dels resultats al sector productiu. En l'IIS La Fe aquesta tasca es canalitza a través del programa formatiu de l'Àrea d'Innovació i els tallers "Dimecres Innovadors", que té com a objectiu generar habilitats i coneixements que milloren la innovació i la transferència al sector productiu.

ACTUACIÓ 1. FHR CNN. Dispositiu mèdic no invasiu per a detectar FHR en la superfície abdominal basat en xarxes neuronals convolucional

El benestar fetal s'avalua monitorant els patrons de freqüència cardíaca fetal (FHR). L'FHR s'obté mitjançant un elèctrode suturat en el cuir cabellut del fetus. Aquesta tècnica és el *gold* estàndard, però s'usa poc perquè és molt invasiva i l'ús queda limitat al part. A més, comporta risc d'infecció. Com a alternativa, s'ha usat tradicionalment la tocardiografia basada en sensors d'ultrasons. Aquesta tècnica, encara que no és invasiva, requereix que un expert clínic recol·loque constantment els sensors per a poder

monitorar el fetus correctament. Altrament, es perd el senyal cardíac fetal i es generen fallades en el monitoratge cardíac que en compliquen l'ús diagnòstic.

Alternativament a aquests dos mètodes, s'ha proposat la captació de l'FHR amb elèctrodes d'un sol ús en la superfície abdominal. Actualment s'ha publicat un dispositiu mèdic denominat "Monica Healthcare" que permet detectar el senyal cardíac fetal durant la setmana 40. No obstant això, el monitoratge cardíac fetal ha de practicar-se des de la setmana 24-28, per a assegurar el benestar tant del fetus com de la mare, i sobretot el monitoratge en els casos crítics per a la vida de tots dos.

Per a desenvolupar aquest nou dispositiu és necessari abordar tres desenvolupaments:

1. Amb la finalitat de millorar la qualitat del senyal cardíac, és necessari desenvolupar nous elèctrodes superficials. Els elèctrodes actuals tenen una superfície de captació de 8 mm². Aquesta grandària no és l'adequada per a captar la informació cardíaca fetal, atès que es tracta d'un senyal molt dèbil, i la impedància de l'elèctrode (resistència al senyal) és inversament proporcional a la superfície d'adquisició. Per això, si disposem d'elèctrodes més grans, millorarem la qualitat del senyal cardíac. Actualment, en el mercat no hi ha elèctrodes passius d'un sol ús de la grandària adequada.
2. Prototip maquinari per a adquirir i analitzar el senyal. Amb la finalitat de bioamplificar correctament el senyal, s'implementarà tota l'etapa de preamplificació, filtració i digitalització del senyal. En concret, s'implementarà un bioamplificador amb aquestes característiques [0,5 - 400] Hz i amb una freqüència de mostreig de 2.000 Hz i frontal analògic digital ADS1299.
3. Extracció del senyal cardíac fetal. Amb la finalitat d'extraure el senyal cardíac i les seues característiques, s'implementarà un algoritme basat en xarxes neuronals convolucionals (CNN), que són el desenvolupament més potent aconseguit per la intel·ligència artificial fins hui. En aquest sentit, s'efectuarà la transformada temps-freqüència del senyal per a alimentar les convolucions de la xarxa.

Amb aquestes noves innovacions presentades i utilitzant l'experiència prèvia del grup d'acolliment d'aquest projecte, es pretén desenvolupar un nou dispositiu mèdic per a detectar el senyal cardíac fetal a partir de la setmana 28. Es tracta d'un equip mèdic que ajuda a previndre patologies fetals durant la gestació, i és una nova eina per a la cura de la gestació amb la finalitat de reduir la taxa de mortalitat i morbiditat maternofetal.

Al tancament d'aquest projecte es disposarà de dos dispositius i un algoritme:

- a. Prototip funcional (dispositiu 1) per a monitorar FHR basat en intel·ligència artificial (CNN, algoritme) gestant complint els TRL 6.
- b. Elèctrodes superficials (dispositiu 2) de disseny propi per a millorar la qualitat del senyal d'FHR en TRL 6.

Tasques

Aquest desenvolupament consta de les tasques següents:

1. Desenvolupar i implementar el prototip per a adquirir FHR i EHG en la superfície abdominal.

2. Desenvolupar i implementar elèctrodes d'un sol ús.
3. Usar el sistema per a adquirir el senyal en pacients gestants en període de part actiu i en pacients gestants en 28 i 32 setmanes.
4. Desenvolupar l'algoritme de detecció d'FHR basat en CNN.
5. Tancar el projecte i avaluar-ne les possibilitats de protecció, per a convertir-lo en un dispositiu de més interès per al sector productiu valencià.

Els lliurables de l'estudi seran:

- i. Prototip per a detectar l'FHR en la superfície abdominal (TRL6).
- ii. Algoritme per a detectar l'FHR basat en CNN.
- iii. Elèctrodes d'un sol ús per a detectar l'FHR en la superfície abdominal (TRL6).
- iv. Estudi de patentabilitat dels elèctrodes desenvolupats i del dispositiu mèdic desenvolupat (prototip maquinari i algorítmia). En cas d'informes de patentabilitat positius, s'avaluarà la possibilitat de sol·licitar la patent europea dels elèctrodes i el dispositiu.

ACTUACIÓ 2: PULMONEPI Desenvolupament d'un *kit* epigenètic per a diagnosticar el càncer de pulmó en el plasma sanguini

Hi ha una necessitat imperiosa d'identificar i validar nous biomarcadors no invasius per a millorar el diagnòstic amb la finalitat de reduir en última instància la mortalitat. Hi ha la hipòtesi que les signatures epigenètiques/epigenòmiques de diagnòstic en biòpsies líquides podrien millorar el diagnòstic precoç i el resultat en càncer, concretament de pulmó no microcític avançat (CPNM). Per tant, l'objectiu principal d'aquest projecte és introduir en la pràctica clínica signatures epigenòmiques de diagnòstic per al càncer de pulmó (CP), que siguen capaces de detectar la patologia en les fases més inicials a partir de mostres mínimament invasives. En aquest sentit, el grup d'investigació té una patent en cotitularitat (amb el 30 %) amb l'IDIBELL i FIMA, amb el títol "Mètode i kit per al diagnòstic de càncer de pulmó", de data 10 de juliol de 2018. Adquirida l'experiència del treball anterior, recentment hem identificat una nova signatura de 3 gens, utilitzant una anàlisi global epigenòmica (*EPIC DNA methylation beadchip arrays*) d'Illumina directament en biòpsia líquida (plasma sanguini) de donants i pacients amb CPNM. Després d'una anàlisi bioestadística, s'han designat aquests 3 gens per a validar-la en una nova cohort de pacients.

Com hem comentat, l'objectiu d'aquest projecte és validar aquesta nova signatura epigenòmica en una nova cohort més extensa en biòpsia líquida/plasma sanguini mitjançant la tècnica de *digital droplet PCR*. Si els resultats foren exitosos, la patent es revaloraria un 100 %, i es podria transferir fàcilment a una empresa de diagnòstic i assegurar que arriba a la pràctica clínica habitual. A més, en aquesta actuació, pretenem augmentar significativament la sensibilitat del test implementant la PCR digital ultrasensible (ddPCR) com a mètode de detecció, i així podríem ser capaços de diagnosticar CP a partir de biòpsia líquida, i s'aconseguiria d'aquesta manera un TRL 6 al final de l'actuació. Per a aconseguir aquest objectiu principal, definim els objectius secundaris següents:



1. Confirmació de la nova signatura epigenòmica en biòpsies líquides a escala global.
 - a. Optimització de la tècnica d'extracció d'ADN tumoral circulant en biòpsies líquides.
 - b. Caracterització d'una cohort reduïda del metiloma en biòpsies líquides, per a buscar biomarcadors en la sang mitjançant la plataforma *EPIC DNA methylation beachip array*.
2. Validació clínica de les signatures desenvolupades en una cohort de pacients amb CPNM i controls lliures de la malaltia mitjançant tecnologia ddPCR (*digital droplet*) en biòpsies líquides.
3. Desenvolupament d'un algoritme que relacione els valors de metilació amb la probabilitat de patir la malaltia tenint en compte les dades clíniques dels pacients.

Actualment manquem d'un mètode introduït en la clínica de diagnòstic primerenc, no invasiu, d'alta fiabilitat i exempt de riscos per a la salut que permeta detectar precoçment el càncer de pulmó. Tenim mètodes altament específics i poc sensibles, com ara les citologies i les biòpsies sòlides, o mètodes molt sensibles, però poc específics, com l'LDCT (tomografia computada de baixa dosi de radiació).

L'objectiu general del projecte és introduir en la societat un test molecular, basat en una signatura epigenètica, validat clínicament i amb una bona relació cost-efectivitat capaç diagnosticar càncer de pulmó en mostres no invasives o mínimament invasives en les fases primerenques de la malaltia, i aconseguir un nivell de desenvolupament TRL 6. S'analitzarà l'aplicabilitat de l'eina predictiva basada en un nomograma desenvolupada per Sandoval i col·laboradors en els protocols de diagnòstic clínic. El nomograma transformarà les dades quantitatives de metilació de DNA en un valor de probabilitat de patir càncer (POC) personalitzat per a cada pacient.

Tasques

- Tasca 1. Desenvolupament i confirmació de la nostra signatura epigenòmica de diagnòstic en DNA tumoral circulant (ctDNA) en plasma de pacients CPCNP.
- Tasca 2. Validació clínica en cohort independent de pacients amb CPCNP i controls lliures de malaltia. Es reclutaran nous pacients i s'analitzaran els valors de la signatura epigenètica en plasma utilitzant la tècnica prèviament descrita del ddPCR.
- Tasca 3. Anàlisi estadística. En aquest projecte es determinarà l'àrea sota la corba del model predictiu, la concordança entre les diferents tècniques de diagnòstic mitjançant l'índex de Kappa, l'estimació dels índexs NRI i IDI per a avaluar la millora en capacitat predictiva del nostre model respecte de la citologia convencional per a cadascun dels objectius descrits.

Els lliurables de l'estudi seran:

- La validació de la firma epigenètica en plasma sanguini.

- L'informe de resultats estadístics i la capacitat predictiva del nou model.

ACTUACIÓ 3: HEPATOX-TEST Test de diagnòstic personalitzat d'hepatotoxicitat idiosincràtica induïda per fàrmacs

Nous models cel·lulars *in vitro*, que per primera vegada són capaços de recapitular l'arquitectura i funcionalitat de teixits específics, en particular les interaccions cèl·lula-cèl·lula i cèl·lula-matriu extracel·lular (ECM), estan emergint com una nova eina molt potent per a aplicacions de desenvolupament de noves molècules i fàrmacs, diagnòstic clínic i també d'investigació bàsica.

L'objectiu d'aquest projecte és desenvolupar un test per al diagnòstic personalitzat de l'hepatotoxicitat idiosincràtica induïda per fàrmacs (iDILI). L'iDILI és una de les hepatopaties més desconcertants i constitueix un desafiament per als hepatòlegs a causa de la seua gravetat potencial, la seua imprevisibilitat i la gran dificultat per a establir-ne un diagnòstic inequívoc. La nostra proposta està basada en la possibilitat de disposar de cèl·lules que imiten el fenotip hepàtic d'un pacient donat (model cel·lular personalitzat) i sobre les quals es puga reproduir la toxicitat idiosincràtica. Per a això es generaran cèl·lules *hepàtiques* per diferenciació de cèl·lules pluripotents induïdes (iPSC) obtingudes a partir de cèl·lules de sang perifèrica de pacients amb sospita d'iDILI. Es combinarà l'ús d'iPSC i d'entorns 3D que permeten recrear *in vitro* l'arquitectura del fetge, per a afavorir el fenotip hepàtic. Els nostres resultats previs han mostrat més funcionalitat (capacitat ureogènica, activitat metabòlica, secreció d'albúmina) dels hepatòcits humans primaris encapsulats en hidrogels de gelatina/hialurònics, i anticipem que l'ús dels biomaterials en la diferenciació de les iPSC a fenotip hepàtic permetrà millorar-ne la funcionalitat i tindre un model apropiat i predictiu. La proposta té com a objectiu superar les limitacions dels models cel·lulars hepàtics actuals amb l'aportació d'hidrogels injectables capaços d'encapsular les cèl·lules hepàtiques i interaccionar-hi de manera biomimètica, i en 3D, per a induir els contactes cèl·lula-cèl·lula. Una vegada obtingut el model personalitzat, que gràcies a l'ús de biomaterials permet mantindre la funció hepàtica de manera adequada, es testaran el fàrmac o els fàrmacs sospitosos de desencadenar l'iDILI i es farà un estudi de la toxicitat i dels mecanismes implicats mitjançant tècniques d'anàlisi d'imatge d'alt contingut per a efectuar un diagnòstic personalitzat. L'ús d'aquest test ajudarà els clínics a identificar inequívocament l'agent causal, i això representa un avantatge clar per al pacient, ja que minimitza els riscos de nous episodis, i redueix els costos sanitaris associats a aquests.

L'estratègia proposada pretén desenvolupar un sistema reproduïble i que permeta un alt rendiment mitjançant l'ús combinat de cèl·lules específiques del pacient i d'hidrogels biomimètics de la matriu extracel·lular del fetge. Aquesta és una aproximació nova que, a més, incorpora la resposta individual d'un pacient davant d'un fàrmac. El test diagnòstic d'iDILI serà d'interès per a diferents companyies diagnòstiques que tinguen en les seues *pipelines* models d'iPSC per a estudis en altres patologies.

Al final del projecte es tindran els impactes següents:

Impacte 1. Nou test diagnòstic per a diagnosticar l'iDILI, en TRL 6.

Impacte 2. Nova plataforma *in vitro* per a predir l'hepatotoxicitat de fàrmacs en desenvolupament, en TRL 5.

Al final del projecte s'espera demostrar que el test de diagnòstic d'iDILI que combina l'ús de biomaterials i cèl·lules pluripotents induïdes diferenciades a hepatòcits permet identificar l'agent causal de l'iDILI i serveix com a eina per al maneig clínic d'aquests pacients. En particular, esperem:

- (i) caracteritzar la funcionalitat hepàtica de sistemes *in vitro* desenvolupats a partir de sistemes de cultiu 3D i hepatòcits diferenciats d'iPSC de pacients humans, i
- (ii) caracteritzar la resposta a fàrmacs en els nostres kits personalitzats, contrastant amb la informació clínica disponible d'episodis d'iDILI dels pacients.

Tasques

- Tasca 1. Diferenciació d'iPSC a fenotip hepàtic en 3D. Les iPSC es diferenciaran a hepatòcits en hidrogels 3D. S'avaluaran funcions i marcadors hepàtics específics per a comprovar el fenotip de les cèl·lules.
- Tasca 2. Tractament de les cèl·lules diferenciades en 3D amb fàrmacs sospitosos. Les iPSC diferenciades a hepatòcits en hidrogels de gelatina/hialurònics se sotmetran a diferents concentracions dels fàrmacs sospitosos.
- Tasca 3. Avaluació de l'hepatotoxicitat induïda per fàrmacs i mecanismes implicats. S'utilitzarà la tecnologia d'anàlisi d'imatge d'alt contingut (HCS, *high-content screening*) per a mesurar diferents marcadors de toxicitat en les cèl·lules amb l'objectiu final de comprovar la capacitat predictiva del kit.
- Tasca 4. Estudi de patentabilitat de la nova eina d'ús combinat de cèl·lules específiques de pacient i l'ús d'hidrogels biomimètics, per diagnosticar-ne l'hepatotoxicitat.

LLIURABLES:

- E1. Informe amb els resultats de caracterització i diferenciació hepàtiques.
- E2. Informe de resultats d'avaluació d'hepatotoxicitat amb el test de diagnòstic.
- E3. Estudi de patentabilitat de l'eina. En cas d'informes de patentabilitat positius, s'avaluarà la possibilitat de sol·licitar la patent nacional davant l'OEPM, per a una transferència més efectiva al sector productiu.

ACTUACIÓ 4: NEUROSENS. Desenvolupament d'un teclat intel·ligent per a analitzar i monitorar l'afectació motora en malalties neurològiques

El sistema motor requereix la participació de diferents grups neuronals en els diferents nivells del sistema nerviós per a exercir la seua funció. Pel que fa al sistema nerviós central, són bàsicament tres les estructures implicades: la primera i la segona motoneurona, els ganglis basals i el cerebel. L'afectació de la segona motoneurona provoca feblesa i atrofia muscular; la de la primera motoneurona, una síndrome piramidal caracteritzada fonamentalment per malaltesa; l'afectació del cerebel

produeix una atàxia, és a dir, una pèrdua de precisió dels moviments, mentre que l'alteració dels ganglis basals provoca una alteració en la selecció de programes motors, amb alteracions per excés o per defecte de moviment. Les diverses patologies neurològiques afecten el sistema motor en diversos nivells. La manera més eficaç de mesurar l'afectació de la motoneurona inferior és mesurar la força del múscul estudiat i el grau d'atròfia d'aquest. No obstant això, actualment no hi ha maneres fiables i eficients de mesurar el grau d'afectació de la motoneurona superior, els ganglis basals i el cerebel, ja que es manifesta en forma de malaptesa i descoordinació de moviments que impliquen diversos grups musculars.

L'objectiu d'aquest projecte és la prova conceptual d'un teclat intel·ligent que permeta amb precisió la captura, el monitoratge de temps i patrons de força exercida sobre aquest, de manera que siga possible obtindre'n valors numèrics, l'anàlisi i tractament matemàtic adequat dels quals permetrà:

- Distingir i caracteritzar patrons d'afectació motora.
- Monitorar amb precisió l'evolució de diferents patologies neurològiques, fins i tot remotament.
- Avaluar remotament l'efectivitat de tractaments aplicats.

A partir d'ací, es poden desglossar una sèrie d'objectius específics:

1. Avaluar diferents tecnologies de sensorització que permeten capturar diferents propietats del moviment (velocitat, força, precisió, tremolor...) en diferents patologies.
2. Avaluar diferents tecnologies d'anàlisi que respecten la riquesa espectral que ens permeten determinar els patrons reals del to muscular en diferents patologies.
3. Avaluar les propietats test-retest (precisió, reproductibilitat) d'aquestes tecnologies.
4. Avaluar-ne la capacitat per a diferenciar entre patologies neurològiques.
5. Avaluar-ne la capacitat per a monitorar l'evolució i/o la resposta al tractament, comparat amb la tecnologia existent.

Si bé la prova de concepte se centrarà en algunes patologies en què pensem que l'aplicabilitat clínica és major, el sistema desenvolupat seria potencialment aplicable a qualsevol pacient amb patologies neurològiques que afecten el sistema motor. Per tant, el mercat potencial és immens.

En l'actualitat, el monitoratge de l'evolució de pacients amb malalties de motoneurona, malaltia de Parkinson o atàxia es basa principalment en escales clíniques que són específiques de cada malaltia. El problema d'aquestes escales és la gran variabilitat interobservador i intraobservador, fet que en limita la validesa, especialment en assajos clínics.

Per tant, actualment no hi ha un dispositiu o un sistema que dispose de totes les característiques esmentades anteriorment i que podria tindre una aplicació immediata

en els camps de la investigació i la pràctica clínica.

Disposar d'eines fiables i precises que ens permeten diferenciar els nivells motors afectats permetria reduir el nombre de proves efectuades als pacients abans d'arribar a un diagnòstic. Al final del projecte s'espera tindre un prototip de teclat intel·ligent validat en una cohort de pacients, per la qual cosa s'espera aconseguir un TRL de 6.

Equip investigador

Tasques

1. Estat de l'art i anàlisi de les patologies/paràmetres clínics d'interés. Especificacions del sistema (La Fe).
2. Estat de l'art i anàlisi de la tecnologia disponible. Arquitectura del sistema. Anàlisi d'especificacions (Centre Tecnològic).
3. Desenvolupament del prototip de teclat intel·ligent i programari de monitoratge (Centre Tecnològic).
4. Prova de concepte del prototip en pacients (La Fe).
5. Anàlisi i avaluació de resultats, i del seu potencial de transferència a empreses valencianes del sector, probablement a empreses sòcies de l'institut tecnològic INESCOP (La Fe i Centre Tecnològic).

Els lliurables de l'estudi seran:

- Prototip de teclat intel·ligent i programari de monitoratge
- Informe de resultats clínics de la prova de concepte amb pacients

ACTUACIÓ 5: CARVEMO. Caracterització i producció de vesícules extracel·lars com a teràpia clínica immunosupressora, amb l'objectiu COVID-19

El projecte CARVEMO pretén caracteritzar en profunditat vesícules extracel·lars secretades per cèl·lules mesenquimàtiques estromàtiques genèticament modificades per a sobreexpressar hTERT i HIF-1 α (MSC-T-HIF) estimulades amb factors proinflamatoris (acEV_{MSC-T-HIF}). El principal efecte terapèutic induït per les cèl·lules mesenquimàtiques estromàtiques no modificades (MSC), el desencadenen diferents factors secretats que presenten propietats regeneratives i immunosupressores. Entre aquests efectors paracrins, les MSC secreten vesícules extracel·lars (EV) que contenen concentracions altes de proteïnes immunomoduladores i miRNA. En els últims anys, diversos autors han descrit que els EV que secreten les MSC poden recapitular els beneficis del trasplantament d'MSC. Les propietats terapèutiques de les MSC requereixen l'estimulació específica de les vies de senyalització involucrades en la regulació d'aquestes propietats. Així, en el cas particular del potencial immunosupressor, les MSC han de sotmetre's a un entorn inflamatori per a activar aquest potencial i obtenir la resposta desitjada davant dels processos inflamatoris en què les MSC exerceixen influència. Basant-nos en dades prèvies del laboratori, sabem que les acEV_{MSC-T-HIF} presenten una capacitat immunosupressora significativament més alta que les vesícules extracel·lars secretades per MSC. Al mateix temps, les modificacions

genètiques practicades generen la immortalització de les MSC, fet que en un desenvolupament industrial posterior permetrà estandarditzar-ne els processos productius.

D'aquesta manera, aquest projecte té 2 objectius principals. En primer lloc, es farà una caracterització molecular exhaustiva de les acEV_{MSC-T-HIF} per a poder conèixer-ne la composició, tant a escala proteica com gènica, a fi d'establir criteris objectius de qualitat que permeten fer-ne el posterior escalat industrial òptim. Aquesta caracterització permetrà al seu torn generar una patent molt detallada i amb una àmplia cobertura del producte davant del de la competència. En segon lloc, s'estandarditzarà la producció d'aquestes vesícules mitjançant l'escalat dels protocols d'aïllament i la validació d'aquests en diferents models d'immunosupressió tant *in vitro* com *in vivo*, per a aconseguir un TRL 5-6. El projecte CARVEMO té com a objectiu desenvolupar una teràpia immunosupressora que permeti, fins i tot sense ser una cura, rebaixar les conseqüències de la infecció per COVID-19 desenvolupant d'un agent immunosupressor d'última generació. En aquest sentit, les acEV_{MSC-HIF} podrien utilitzar-se com a coadjuvant als tractaments convencionals amb fàrmacs, especialment en alguns pacients que resulten refractaris al tractament. En aquest context, les MSC i les vesícules secretades per les MSC s'han erigit en l'última dècada com una alternativa a aquestes teràpies, i es poden aplicar a pacients de COVID-19. Aquest projecte pretén fer front al problema de potència observat en els assajos actuals millorant la capacitat terapèutica de les EV derivades d'MSC i desenvolupar un tractament amb la potència necessària per a aplicar-lo en pacients amb COVID-19. Com a afegit, es pretén millorar el protocol d'obtenció d'EV en comparació amb els protocols actuals abaratint-ne la producció.

Els resultats que s'esperen del projecte CARVEMO són aquests:

- Caracterització de la càrrega de miRNA i de proteïnes presents en les acEV_{MSC-T-HIF} i descripció dels miRNA i de proteïnes presents en aquestes vesícules que permeten establir una signatura única.
- Protecció mitjançant una patent de les acEV_{MSC-T-HIF}.
- Escalat de l'aïllament d'acEV_{MSC-T-HIF} per a l'obtenció rutinària de vesícules en quantitats significatives.

Tasques i lliurables:

- Tasca 1: Seqüenciació del conjunt de miRNA presents en les acEV_{MSC-T-HIF} i EV derivades de MSC no manipulades i comparació de les dades per a descobrir els miRNA que definisquen de manera diferencial les acEV_{MSC-T-HIF}. Els resultats obtinguts en aquesta tasca es plasmaran en el Lliurable 1.
- Tasca 2: Estudi proteòmic de les proteïnes presents en acEV_{MSC-T-HIF} i EV derivades d'MSC no manipulades i comparació de les dades per a detectar les proteïnes que definisquen de manera diferencial les acEV_{MSC-T-HIF}. Els resultats obtinguts en aquesta tasca es plasmaran en el Lliurable 2.
- Tasca 3: Protecció mitjançant una patent de les acEV_{MSC-T-HIF}. Una vegada finalitzades les tasques 1 i 2 es protegiran les propietats terapèutiques de les acEV_{MSC-T-HIF} mitjançant una patent. A falta d'obtindre els detalls moleculars

plantejats en les tasques 1 i 2, ja es disposa d'un informe de patentabilitat positiu que certifica que les acEV_{MSC-T-HIF} són noves i és possible patentar-les. La patent registrada serà el Lliurable 3, que es difondrà per a buscar llicenciataris potencials entre les empreses valencianes de diagnòstic.

- Tasca 4: Un dels problemes principals a què s'enfronta el desenvolupament de teràpies basades en EV és la baixa eficiència dels sistemes actuals d'obtenció de vesícules. Els protocols actuals requereixen un ús massiu de flascons de cultiu i un alt volum de medi per a aïllar les vesícules. En aquest projecte estudiarem el cultiu de les cèl·lules secretores en estructures tridimensionals que permeten augmentar el nombre de cèl·lules per flascó així com incrementar la concentració de vesícules en el medi. Els resultats obtinguts en aquesta tasca es plasmaran en el Lliurable 4.

ACTUACIÓ 6: EAFET. Simulador anatómic 3D d'atrèsia esofàgica per a l'entrenament en cirurgia pediàtrica

L'atrèsia esofàgica és un trastorn congènit que apareix en 1 de cada 3.500-4.000 nounats vius i que es caracteritza per una formació incompleta de l'esòfag del nounat: l'extrem proximal o superior acaba abruptament i no continua en l'extrem distal o inferior d'aquest, que comunica amb l'estómac. Aquesta mena d'atrèsia combinada amb una fístula traqueoesofàgica distal es coneix com a atrèsia de tipus 3. Els nounats que presenten aquesta patologia pateixen dificultats en l'alimentació i en la respiració, així com distensió abdominal a causa de l'acumulació d'aire en l'estómac. L'únic tractament correctiu possible és la cirurgia, que consisteix en l'anastomosi o sutura dels dos extrems esofàgics. L'atrèsia d'esòfag constitueix l'exemple per excel·lència del que suposa la cirurgia pediàtrica i la seua evolució en el temps, perquè suposa un dels procediments quirúrgics més avançats en cirurgia mínimament invasiva. No obstant això, el retard en la innovació en cirurgia laparoscòpica del pacient pediàtric es deu a la falta de material especialment dissenyat o adaptat en grandària per a tractar nounats, malgrat ser l'opció més avantatjosa. Per tant, els cirurgians tenen dificultats per a adquirir les competències de cirurgia necessària per a aquesta mena de procediments. Aquesta dificultat en l'adquisició de competències és la raó per la qual la corba d'aprenentatge d'aquesta mena d'operació està relacionada amb complicacions postquirúrgiques i més temps d'intervenció, incloent-hi la mort del pacient. Actualment la taxa de mortalitat és de fins al 70 %. La corba d'aprenentatge en l'atrèsia esofàgica segueix una funció logarítmica, de manera inversament proporcional a l'experiència del cirurgià.

El model d'impressió 3D proposat en aquest projecte es presenta com una alternativa versàtil i assequible per a facilitar l'entrenament de la correcció toracoscòpica d'atrèsies esofàgiques de tipus 3 en cirurgia pediàtrica. Es tracta d'una patologia que no presenta grans variacions a escala morfològica, fet que facilita la replicació i l'estandardització del model definitiu. Una vegada obtingut, es validarà en la Secció d'Esofagogastrica de l'Hospital La Fe. Així doncs, l'objectiu és desenvolupar un prototip plenament funcional i patentat/registrat com a model d'utilitat, un simulador d'atrèsia esofàgica de tipus 3 en cirurgia pediàtrica, i aconseguir un TRL 6, que constaria de dues parts: una invariable al nivell de la caixa toràcica amb costelles, pulmons i vasos sanguinis, i una altra part

fungible i reemplaçable després d'una sessió d'entrenament que constaria d'esòfag i tràquea.

Actualment és un deure i una obligació vetlar perquè les corbes d'aprenentatge no repercutisquen en el benestar dels pacients. Per això comencen a cobrar importància models d'entrenament alternatius a la pràctica directament en pacients, fet èticament inacceptable hui dia. En aquest cas concret, el model experimental amb conills és l'única cosa més semblant, però, evidentment, l'animal no presenta pròpiament atrèsia d'esòfag, i es fa necessari *provocar* aquesta patologia per a recrear-la en la mesura que siga possible. El model d'impressió 3D no sols soluciona la manca d'anatomies patològiques específiques característica dels models prèviament esmentats, sinó que compleix el principi de les tres erres de Russel, "reemplaçament, reducció i refinament", ja que evita l'ús d'animals i el substitueix per un model alternatiu.

La introducció d'aquest nou simulador en el mercat introduiria així una nova opció de formació viable fora de quiròfan, tan necessària per a aquesta mena de patologia. A més, la fase inicial de la corba d'aprenentatge esmentada prèviament (10 primeres operacions) podria dur-se a terme en aquesta mena de simulador, de tal manera que, en arribar a la pràctica clínica, el nombre de complicacions postquirúrgiques es reduiria exponencialment. Això no sols tindria un gran impacte en la seguretat del pacient, amb la reducció dràstica de la taxa de mortalitat, sinó que també s'acurtarien els temps d'operació en quiròfan i d'ingrés postquirúrgic per complicacions, de manera que es reduirien els costos i es facilitaria l'aprofitament de recursos per a un nombre major de pacients.

En aquest projecte es comptarà amb la col·laboració d'un centre tecnològic amb la tecnologia d'impressió 3D PolyJet per a diversos sectors.

Tasques

T1. Definició de requeriments i especificacions. Lliurable 1: registre amb la relació d'estructures que cal incloure en el simulador i les propietats que cal recrear en cadascuna.

T2. Obtenció i conversió de les imatges mèdiques a models digitals 3D mitjançant l'anàlisi i segmentació de fitxers DICOM. Lliurable 2.1: arxius d'imatge en format DICOM de pacients amb atrèsia esofàgica de tipus 3. Lliurable 2.2: fitxers dels models convertits a STL, preparats per a fabricar-los.

T3. Obtenció dels prototips del simulador. Lliurable 3.1: prototips del simulador. Lliurable 3.2: estudi de viabilitat dels prototips del simulador.

T4. Validació del simulador en l'àmbit de l'entrenament quirúrgic per facultatius pertanyents a la Secció d'Esofagogastrica de Cirurgia Pediàtrica i estudi de patentabilitat d'aquest. Lliurable 4.1: recopilació i anàlisi de dades de les corbes d'aprenentatge d'un grup d'assaig. Lliurable 4.2: estudi de viabilitat i durabilitat del simulador. Lliurable 4.3: Estudi de patentabilitat del simulador, per a conèixer-ne el potencial de transferència a empreses del sector salut valencià interessades a desenvolupar impressions 3D per a la simulació clínica.

ACTUACIÓ 7: CALMNESS. Caracterització d'exosomes de llet materna per al cribratge de components nutricionals adaptats a prematurs

La llet materna és probablement l'aliment funcional conegut amb més importància fins al moment. La llet humana té propietats immunològiques molt poderoses, i protegeix els infants contra malalties respiratòries, infeccions de l'orella mitjana i malalties gastrointestinals, entre d'altres. En els últims anys s'han descobert en la llet humana factors de creixement, citocines i un grup heterogeni de cèl·lules incloent-hi les cèl·lules mare, els bacteris probiòtics i, a més, el complex HAMLET (*Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells*; complex format per alfa-lactoalbúmina i àcid oleic que indueix la mort en cèl·lules tumorals però no en cèl·lules sanes), fet que ha despertat l'interés de la llet en els investigadors. La llet materna conté una mescla de diversos components, incloent-hi vesícules extracel·lulars (EV), que juguen un paper important en el desenvolupament de l'infant i que també generen una gran variabilitat del producte. S'ha vist que els exosomes de llet materna són capaços d'encapsular diferents tipus de nutrients com ara proteïnes, miARN i mARN, i protegir-los de la degradació dependent o independent d'enzims. La llet humana és un fluid dinàmic la composició del qual canvia al llarg del temps en funció de l'alimentació i del període de lactància, entre altres coses. Per tant, a l'hora de centrar-se en els exosomes de llet materna com a tractament, hem de tindre en compte la gran variabilitat que hi haurà entre diferents individus, diferents dietes, diferents períodes de la lactància així com les diferències en el temps de gestació dels bebès. És per això que el nostre objectiu és aprofitar l'experiència acumulada al llarg dels anys en la purificació d'exosomes per a dissenyar un nou protocol específicament dirigit als exosomes de llet materna que ens permeta obtenir aquestes microvesícules com més pures i netes millor per a així poder fer un cribratge funcional dels exosomes mitjançant assajos *in vitro*. Així doncs, podem generar una signatura molecular que ens permeta distingir entre els tipus de llet materna que hi ha i per a quina situació són ideals els exosomes procedents de cada tipus de llet.

La identificació del perfil antiinflamatori i procatritzant idoni que ha d'estar present en la llet materna per a promoure'n l'ús en bebès amb risc de problemes gastrointestinals pot tindre utilitat tant per a manejar bebès extremadament prematurs com per a generar suplementos nutricionals, per part d'empreses agroalimentàries, inspirats en la llet materna.

Pretenem desenvolupar una eina que permeta fer un cribratge molecular que afecte la funcionalitat de cada llet en funció del contingut dels exosomes de la llet materna. D'aquesta manera, eliminant la variabilitat que hi ha entre donants, serem capaços d'estandarditzar les propietats dels diferents lots de llet i, per tant, d'optimitzar-ne l'ús

tant terapèuticament com nutricionalment dels bebés prematurs hospitalitzats en els centres del Sistema Nacional de Salut, i també amb vista al desenvolupament de suplementos nutricionals per part d'empreses agroalimentàries. El projecte s'inicia amb un TLR4 i finalitzarà amb un TLR6 quan es valide el mètode de cribratge en mostres de llet materna de diferents procedències (mares amb parts a terme, amb parts prematurs i amb patologies que pogueren afectar la qualitat de la llet com ara al·lèrgies a medicaments, anèmia, etc.).

Tasques

1. Obtenció de mostres de llet materna i processament per a l'obtenció i purificació d'exosomes.
2. Estudi *in vitro* de les qualitats funcionals i moleculars d'aquests exosomes.
3. Estudi òmic dels exosomes testats prèviament *in vitro*.
4. Anàlisi estadística i processament bioinformàtic de les dades obtingudes amb l'objectiu de crear grups de llets amb un perfil molecular i funcional semblant.
5. Establiment de signatures moleculars que identifiquen els diferents tipus de llet que hi pot haver per a optimitzar-ne les aplicacions.
6. En cas que els resultats hagen sigut satisfactoris, es farà un estudi de patentabilitat de les signatures moleculars, amb l'objectiu de protegir la innovació i que siga més atractiva per a transferir al sector agroalimentari valencià.

Els lliurables de l'estudi seran:

- Informes de resultats *in vitro* i estudis òmics dels exosomes purificats
- Informes estadístics i processament bioinformàtic de les dades obtingudes, i signatures moleculars identificades
- Informe o informes de patentabilitat de les signatures moleculars

ACTUACIÓ 8: TRAKEOPLAST. Tractament quirúrgic de l'estenosi traqueal amb pegats personalitzats de biopolímers

El projecte TRAKEOPLAST cerca solucionar el problema de la disminució severa de la llum traqueal, la causa principal del qual és la intubació i l'assistència respiratòria mecànica, encara que també pot tindre un origen congènit, mitjançant l'empelt de materials biocompatibles i absorbibles com a substitució de l'empelt actual de cartílag costal (procediment més habitual). Actualment, l'estenosi severa es tracta amb una operació prèvia en què s'extrauen segments de cartílag costal del pacient d'uns 2 cm de grossària. Seguidament el cirurgià disseca el cartílag per a modelar-lo artesanalment amb una morfologia que n'assegure el segellament i l'insereix en la tràquea mitjançant una sutura. Això comporta més temps en el quiròfan (s'estima una hora des que intervé el pacient per a extraure-li cartílag costal fins que es pot empeltar), més risc d'infecció, efectes secundaris de l'operació, errors en el modelatge del pegat per ser una acció totalment manual i despeses a la sanitat pública. La tràquea presenta una vascularització molt complexa, i això comporta que les lesions s'hagen de tractar amb empelts o substitucions parcials de trams d'aquesta (en aquestes substitucions s'estan invertint

grans esforços en investigació).

L'objectiu d'aquest projecte és desenvolupar, mitjançant l'ús de materials biodegradables sintetitzats per un centre tecnològic específicament per al projecte, dissenys personalitzats mitjançant la tecnologia d'impressió 3D, millorant l'enfocament terapèutic actual, i que s'absorbiran entre 5 i 6 mesos, que permetran el creixement de la mateixa mucosa traqueal per a tractar les estenosis sense utilitzar cartílag costal. S'avaluaran les característiques anatòmiques del pacient a partir d'imatges de TAC i es construiran amb materials biodegradables i biocompatibles mitjançant la impressió 3D.

La incidència actual d'ES en nounats intubats és entre el 0,9 % i el 8,3 %. La incidència de l'estenosi traqueal en adults presenta rangs molt amplis. Després de la traqueostomia (0,6 % al 21 %) i després de la intubació laringotraqueal (6 %-21 %). L'estenosi traqueal ocorre més sovint en el baló del tub traqueal.

Els resultats d'aquest projecte permetran augmentar l'eficiència i precisió de les intervencions quirúrgiques actuals. Aquests pegats permetran: 1) Obtindre pegats biocompatibles/biodegradables amb dimensions personalitzades i fins i tot amb els orificis preparats perquè els cirurgians puguen implantar-los ràpidament en el pacient. Reducció del temps quirúrgic. 2) Evitar possibles complicacions durant la cirurgia d'extracció de cartílag costal del mateix pacient (infeccions, efectes secundaris, etc.). 3) Evitar errors en el modelatge manual dels pegats que es fabriquen actualment. 4) Reduir costos a la sanitat pública, reduint fins i tot en una hora el temps quirúrgic necessari.

Com a resultat del projecte s'obindrà un pegat traqueal personalitzat obtingut a partir de biopolímers i/o copolímers biodegradables desenvolupats prèviament en el centre tecnològic, com ara: policaprolactona (PCL), àcid polilàctic-co-glicòlic (PLGA) i PLGA-PEG-PLGA, entre d'altres, i obtingut mitjançant impressió 3D. Aquest pegat tindrà una estructura bicapa. Per una part, una capa interna, impermeable i alhora amb morfologia porosa que induirà la regeneració del teixit cartilaginós a mesura que el material es biodegrada i, d'altra banda, una capa externa amb un disseny de canals que permetrà incloure en el mateix quiròfan agents antimicrobians, antibiòtics o altres substàncies. S'espera aconseguir un TRL 5, després de les proves *in vitro* i *in vivo* (es duran a terme amb conills, seguint models animals de lesió subglòtica), i se'n farà un estudi de patentabilitat.

Tasques

Fase 1. Síntesi de biopolímers per a impressió 3D: Tasca 1.1 Requeriments i especificacions dels biopolímers per a la regeneració traqueal; Tasca 1.2 Selecció i obtenció de biopolímers.

Fase 2. Obtenció de demostradors (pegats); Tasca 2.1. Disseny del pegat. Tasca 2.2. Impressió de demostradors i validació del cirurgià.

Fase 3. Viabilitat cel·lular dels demostradors (*in vitro* i *in vivo*): Tasca 3.1. Proves *in vitro* (selecció); Tasca 3.2 Proves *in vivo*.

Fase 4: Estudi de patentabilitat del pegat desenvolupat. En cas d'informe de patentabilitat positiu, s'avaluarà la possibilitat de sol·licitar-ne una patent o un model d'utilitat, per a transferir-lo efectivament a empreses valencianes del sector salut/desenvolupament de biopolímers personalitzats.

Els lliurables de l'estudi seran:

- Un informe de requisits i especificacions dels biopolímers per a impressió 3D.
- Els prototips de demostradors (pegats).
- Els resultats de la viabilitat cel·lular dels demostradors (*in vitro* i *in vivo*).
- Un estudi de patentabilitat del pegat desenvolupat.

ACTUACIÓ 9: CORSENS. Nou concepte de tractament ortèsic de les malformacions toràciques per mitjà d'una cotilla sensoritzada de monitoratge continu

El *pectus carinatum* és una deformitat de la caixa toràcica, amb una prevalença d'1 cada 1.500 habitants, xifra que suposa més de 30.000 casos a Espanya i que repercuteix en gran manera en la qualitat de vida dels afectats. El tractament és no quirúrgic en la majoria dels pacients i es basa actualment en l'ús d'una cotilla de compressió dinàmica. L'èxit d'aquest tractament va lligat al grau d'adherència (el temps que el pacient porta la cotilla), però requereix que el pacient acudisca a la consulta una vegada al mes per a ajustar la càrrega que exerceix el dispositiu. Aquest tractament té un cost elevat per a la Seguretat Social (4.500 € el dispositiu més el cost hospitalari i social, associat a unes 24 consultes de l'especialista al llarg de tot el temps necessari per a concloure el tractament).

Diversos estudis apunten que el nombre de pacients que no compleixen el tractament és important, fet que indica que és necessari fer un monitoratge continu de la càrrega, el grau d'adherència i el control de l'evolució del tractament que permeta 1) afavorir el compliment de la teràpia (hores d'ús de la cotilla) i 2) ajustar el dispositiu de manera remota i basant-se en dades per a reduir consultes presencials innecessàries.

El projecte té com a objectiu dissenyar un prototip de cotilla dinàmica de compressió que permeta fer mesuraments continus de la càrrega durant tot el tractament i transferir-los a una APP mòbil, a més d'un disseny que permeta que el pacient ajusti la cotilla seguint les indicacions del metge prescriptor. Això permetrà conèixer l'ús real que els pacients fan del dispositiu, avaluar-ne l'efecte amb precisió i obtindre criteris clínics objectius per a millorar-ne i estandarditzar-ne el tractament. Així mateix, el pacient podrà disposar d'aquesta informació i compartir-la amb el seu metge especialista sense necessitat d'acudir a la consulta (telemedicina). D'aquesta manera, es podran reduir els temps dels tractaments terapèutics, millorar la satisfacció del pacient i abaratir els costos assistencials. A més, tota la informació clínica recopilada en la fase de validació permetrà obtindre paràmetres de disseny i desenvolupament d'una nova cotilla instrumentada, juntament amb criteris terapèutics per a definir-ne les pautes d'ús, que milloren els

resultats dels tractaments actuals.

En aquest projecte es planteja el desenvolupament d'un prototip de cotilla dinàmica de compressió que permeta registrar-ne la càrrega exercida de manera contínua i que es comunicarà amb un dispositiu mòbil extern. A més, es desenvoluparà una aplicació mòbil (APP) que permetrà visualitzar la càrrega exercida per la cotilla al llarg del temps. El sensor actiu en la cotilla inclourà bateries, un sistema d'emmagatzematge de la informació i un sistema de comunicació amb una aplicació mòbil.

La principal novetat de la nostra proposta de desenvolupament és la possibilitat que el pacient visualitze a través de l'APP la informació de la càrrega que exerceix la cotilla, registrada de manera contínua, i que el professional sanitari podrà rebre i avaluar remotament.

Per a avaluar l'impacte social i econòmic del nostre nou disseny, hem de comparar-lo amb l'FMF, que està acceptat com el millor per la comunitat internacional. Aquesta proposta aporta millores i avanços en els aspectes:

- Clínic. El registre d'informació clínica rellevant de manera contínua permet conèixer els períodes en què el pacient utilitza el dispositiu, fet que millorarà l'adherència al tractament.
- Social (telemedicina). La nostra proposta permetrà disposar d'informació en temps continu durant 24 h al dia, que registrarà el dispositiu mòbil del pacient i monitorarà també el metge especialista remotament.
- Econòmic. L'FMF el finança l'SVS a un preu de 4.500 €/un. Aquesta proposta permetrà la comunicació amb una APP mòbil i es prescindirà de la visita a consulta del pacient i del delegat comercial, fet que suposarà una reducció de costos important.

Es té com a objectiu poder validar el prototip fabricat en pacients reals i en condicions normals d'ús, fet que suposaria un nivell de desenvolupament TRL 6.

Tasques

Tasca 1. Definició de requisits clínics, tècnics i normatius.

Lliurables-> E1.1: Informe de requeriments i especificacions de disseny.

Tasca 2. Desenvolupament del sistema de mesura de càrregues i validació d'aquest.

Lliurables-> E2.1: Sistema de mesura de càrrega.

Tasca 3. Desenvolupament i validació d'un sistema de visualització de registres.

Lliurables-> E3.1: Sistema d'emmagatzematge i visualització de registres.

Tasca 4. Estudi de validació del sistema en un entorn clínic i estudi de viabilitat en el mercat. En aquesta tasca es farà un estudi de patentabilitat i, en cas de ser favorable, es farà el registre de la propietat del prototip desenvolupat.

Lliurables-> E4.1: Prototip de cotilla instrumentada. E4.2: Resultats de l'estudi de validació amb usuaris reals. E4.3: Resultats de l'estudi de patentabilitat.

ACTUACIÓ 10: Promoció i transferència de resultats

El propòsit general de les actuacions d'innovació és aprofitar el coneixement desenvolupat a la UCIE per les empreses. Per tant, les accions de transferència que es proposen a continuació tindran com a requisit preferent l'impacte en el teixit empresarial de la Comunitat Valenciana.

L'actuació planteja la celebració dels següents fòrums/jornades de difusió i promoció de la innovació i la presència en aquests:

- Fira FARMAFORUM 2020 i trobades *one-to-one*: juny (IFEMA-Madrid)
- Jornada de difusió de projectes en col·laboració amb la Xarxa d'Instituts de la Comunitat Valenciana (REDIT): juny/juliol
- Fira Biotecnològica BIOSPAIN 2020: setembre (Pamplona)
- Jornada de difusió de resultats AVI: desembre

La difusió i promoció dels resultats d'investigació obtinguts és de gran importància, ja que per aquesta via es donarà a conèixer el coneixement generat pels investigadors, es buscarà posar-los en marxa en el mercat a través de les empreses interessades a llicenciar aquests resultats.

Aquestes jornades presenten una estructuració nova, que ja s'ha aplicat en altres jornades en què participa l'IIS La Fe. La novetat principal radica en les reunions bilaterals. A través d'aquestes reunions, les empreses que busquen respostes a determinats problemes i els investigadors que poden aportar solucions sobre aquest tema estableixen un primer contacte. Es tracta de reunions breus, directes, en les quals totes dues parts es presenten i estudien el seu interès de col·laboració conjunta per a impulsar la innovació i portar-la al mercat, o el coneixement més profund de les tecnologies desenvolupades i difoses en la jornada, amb vista d'oferir-ne la llicència a l'empresa.

Igualment, i sumat a l'interès de l'aprofitament del coneixement desenvolupat en la UCIE per les empreses del teixit empresarial de la Comunitat Valenciana, hi ha la necessitat de dur a terme accions, de caràcter nacional i internacional, per a assegurar la identificació dels *partners* tecnològics i empresarials més interessants, tant a escala autonòmica com nacional i internacional, que assegurin un codesenvolupament eficaç de les tecnologies indicades, que posteriorment es transferiran de manera prioritària a empreses valencianes, per a valorar l'R+D+I desenvolupada a la Comunitat Valenciana i posicionar la Comunitat com a *hub* innovador en salut.

Tasques

1. Desenvolupament de jornades IIS La Fe:

Tasca 1.1: Disseny del contingut i participants de les jornades pròpies.

Tasca 1.2: Coordinació d'aspectes logístics: seu de la jornada, mitjans tècnics i humans, contractació de servei d'àpats, cartelleria i difusió.

Tasca 1.3: Execució de la jornada i difusió de resultats.

2. Assistència a fòrums i fires del sector:

Tasca 2.1: Disseny d'ofertes tecnològiques i altres materials de difusió, i estudi d'entitats/empreses participants.

Tasca 2.2: Gestió de les reunions *one-to-one* que calga celebrar durant la fira tecnològica.

Tasca 2.3: Assistència al fòrum, i celebració de les reunions bilaterals

**Pressupost**

Despeses subvencionables	Import
Despeses de personal	87.450,00
Despeses de contractes d'investigació i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes d'investigació	79.300,00
Despeses de serveis externs de consultoria i assistència tècnica	3.000,00
Despeses de registre de propietat industrial i intel·lectual	15.500,00
Despeses de material fungible i subministraments similars (consumibles)	54.800,00
Despeses de publicació i difusió	1.700,00
Despeses d'activitats de formació	4.350,00
Despeses de desplaçament en transport públic i hostalatge	2.500,00
Cost informe d'auditoria	1.400,00
TOTAL	250.000,00