

## Convenio entre la Agencia Valenciana de la Innovación y la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe de la Comunitat Valenciana, para el mantenimiento y desarrollo de la Unidad Científica de Innovación Empresarial en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

### Reunidos

De una parte, D. Andrés García Reche, en calidad de vicepresidente ejecutivo de la Agencia Valenciana de la Innovación, NIF Q0300865C, en adelante AVI, actuando en nombre y representación de dicha institución y de conformidad con las atribuciones que tiene conferidas por el artículo 14.1.k) de la Ley 1/2017, de 1 de febrero, de la Generalitat, por la que se crea la AVI, (DOGV 08.02.2017), y autorizada la firma de este convenio por Acuerdo del Consell de fecha 2 de octubre de 2020 de acuerdo con lo establecido en el artículo 160.1.b) de la Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental y de Subvenciones, y el artículo 12.6.b) del Decreto 176/2014, de 10 de octubre, del Consell, por el cual se regulan los convenios que suscriba la Generalitat y su registro

De otra parte, Dña. Sonia Galdón Tornero, con NIF 52708684K, en calidad de directora gerente de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe de Comunidad Valenciana, en adelante Fundación, con CIF G-97067557, inscrita en el registro de Fundaciones de la Comunidad Valenciana con el número 369-V, con sede en Valencia (46026), Avenida Fernando Abril Martorell, 106, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Torre A, Planta 7ª, actuando en nombre y representación de dicha institución, según acuerdo de la Fundación de fecha 9 de diciembre de 2019, en virtud de escritura de elevación a acuerdo público de la Fundación de fecha 19 de diciembre de 2019 ante el notario de Valencia Sr. Luis Calabuig Leyva, con número de protocolo 2.695.

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

### Exponen

I.- Que la AVI es una entidad de derecho público de la Generalitat, de las previstas por el artículo 155.1 de la Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de hacienda pública, del sector público instrumental y de subvenciones, facultada para ejercer potestades administrativas y realizar actividades prestacionales y de fomento destinadas al desarrollo de las políticas públicas que la administración de la Generalitat aplique para el fortalecimiento y desarrollo del Sistema Valenciano de Innovación.

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

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

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

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

III. Que en la relación de personas beneficiarias de ayuda prevista en la línea nominativa indicada anteriormente se encuentra la Fundación, con un importe de ayuda 250.000 euros.

IV. Que la Fundación es una institución sin ánimos de lucro, con personalidad jurídica propia y con Estatutos aprobados por el Gobierno Valenciano en la reunión del día 8 de febrero de 2002, y constituida ante notario el 24 de julio de 2002. En fecha 23 de abril de 2009 la fundación fue acreditada como Instituto de Investigación Sanitaria por el Ministerio de Ciencia e Innovación, incorporando desde entonces dicha distinción a su denominación y ostentando las prerrogativas que la normativa sobre los Institutos de Investigación Sanitaria le confieren. Que, por Acta para la ratificación de vínculo jurídico existente entre los constituyentes del instituto, de fecha 30 de junio de 2015, se delega en la fundación la suscripción de los actos jurídicos para la consecución de los fines del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, de ahora en adelante el Instituto.

V. Que la Fundación tiene entre sus fines la cooperación con otras entidades con el fin de favorecer y desarrollar proyectos de investigación y dispone de los medios materiales y personales que le permitan realizar legalmente la actividad anteriormente descrita.

VI. Que la Fundación declara:

- que cumple las obligaciones recogidas en el artículo 14 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, y las concordantes incluidas en el Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.
- que no está incurso en ninguna de las prohibiciones previstas en el artículo 13 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.
- que no está sujeta a una orden de recuperación pendiente tras una Decisión previa de la Comisión Europea que haya declarado una ayuda a al beneficiario ilegal e incompatible con el mercado interior, ni está en crisis conforme a lo dispuesto en el artículo 2.18 del Reglamento (UE) N.º 651/2014 de la Comisión, de 17 de junio de 2014, por el que se declaran determinadas categorías

de ayudas compatibles con el mercado interior en aplicación de los artículos 107 y 108 del Tratado (DOUE L 187 de 26.06.2014).

- que, para el ejercicio de su actividad, dispone de las autorizaciones administrativas preceptivas inscritas en los registros públicos pertinentes, y cumple con cualesquiera otros requisitos exigidos por las disposiciones aplicables.
- que no tiene solicitada ni concedida ninguna otra ayuda de las distintas administraciones públicas o de otros entes públicos o privados para la misma finalidad.
- que se encuentra al corriente en el cumplimiento de sus obligaciones tributarias y con la Seguridad Social y no tiene pendiente de pago deudas con la Administración pública de la Comunitat Valenciana; así mismo otorga su consentimiento para que la AVI obtenga de forma directa la acreditación sobre el cumplimiento de las obligaciones tributarias y con la Seguridad Social.
- que es un organismo de investigación según se define en el apartado 1.3 epígrafe 15 letra ee) del Marco comunitario sobre ayudas estatales a la investigación, desarrollo e innovación (DO C 198 de 27.06.2014).

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

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

## Cláusulas

### Primera. Objeto

El objeto del presente convenio es la gestión de la ayuda directa concedida a la Fundación, a través de la línea nominativa S0702000, de conformidad con la dotación aprobada por Ley 10/2019, de 27 de diciembre de 2019, de presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2020, siendo este convenio la base reguladora de la concesión de la ayuda dirigida a la ejecución de un proyecto cuyo objetivo es la realización inversiones para el mantenimiento y desarrollo de la unidad científica de transferencia del conocimiento hacia las empresas (UCIE), ubicada en el Instituto.

### Segunda. Actuaciones y requisitos del proyecto

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

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

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

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

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

### **Tercera. Aportación económica**

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

### **Cuarta. Gastos subvencionables y periodo elegible**

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

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

a) Gastos de personal, tanto existente como de nueva creación, incluyendo salarios y cuotas de la Seguridad Social, empleado en centros de la Comunitat Valenciana, en la medida en que estén dedicados al desarrollo del proyecto. Los gastos de personal podrán referirse a doctores o doctoras, personas tituladas universitarias y personal técnico y auxiliar.

No se consideran gastos subvencionables de personal los siguientes:

- Las horas extraordinarias, los pagos por beneficios en el caso de que su período de devengo no se encuentre dentro del plazo de ejecución del proyecto, los pagos en especie; las vacaciones no efectuadas; las indemnizaciones por suspensiones, despidos, ceses o finalizaciones de contrato; las percepciones por matrimonio.

- Los complementos o pluses salariales (antigüedad, conocimientos especiales, complementos de lugar, complementos en función del resultado de la empresa, complementos de cuantía y cantidad) no serán subvencionables, excepto que se encuentren contemplados en el convenio colectivo, en el contrato de la persona o en la normativa reguladora de la Fundación.
- b) Gastos de contratos de investigación y desarrollo con centros tecnológicos u organismos de investigación destinados de manera exclusiva al proyecto.
- c) Gastos de adquisición de conocimientos técnicos y patentes adquiridos u obtenidos por licencia de fuentes externas en condiciones de plena competencia.
- d) Gastos de servicios externos de consultoría y asistencia técnica destinados de manera exclusiva al proyecto.
- e) Gastos de registro de derechos de propiedad industrial o intelectual derivados de la ejecución del proyecto, puesto que dicha propiedad corresponderá a la entidad subvencionada.
- f) Gastos de material fungible y suministros similares que se deriven directamente del proyecto.
- g) Gastos de inversión en equipamiento científico y demás material inventariable, necesario para el desarrollo de las actividades.
- h) Gastos de publicación y difusión en ámbitos empresariales de los resultados directamente relacionados con el proyecto.
- i) Gastos de servicios externos de consultoría destinados a garantizar la transferencia y aplicabilidad a las empresas de los resultados del proyecto.
- j) Gastos derivados de actividades de formación del personal propio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto imprescindibles para la ejecución del proyecto.
- k) Gastos de hospedaje y transporte del personal propio de la entidad solicitante vinculado con las actividades del proyecto. Respecto a los gastos de transporte, únicamente serán elegibles los gastos de desplazamiento en medios públicos de transporte interurbano. Los gastos que se imputen estarán limitados por los importes establecidos en el Decreto 24/1997, de 11 de febrero, del Gobierno Valenciano, sobre indemnizaciones por razón del servicio y gratificaciones por servicios extraordinarios y sus respectivas modificaciones.
- l) Coste del informe de auditoría sobre las cuentas justificativas del gasto del proyecto.
- m) En su caso, los tributos abonados efectivamente por la entidad beneficiaria. En ningún caso se consideran gastos subvencionables los impuestos indirectos cuando sean susceptibles de recuperación o compensación ni los impuestos personales sobre la renta, lo que deberá acreditarse fehacientemente.

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

#### **Quinta. Justificación de las actuaciones**

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

La justificación se realizará mediante el sistema de cuenta justificativa con aportación de informe de

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

La cuenta justificativa contendrá la siguiente documentación:

1. Una memoria técnica justificativa con indicación de las actividades realizadas y de los resultados obtenidos. Se deberá incluir de forma detallada información sobre el desarrollo y el grado de cumplimiento del proyecto, así como, en su caso las desviaciones producidas y sus causas. Se incluirán los siguientes puntos:

- Objeto y finalidad del proyecto y actuaciones relacionadas.
- Contenido y alcance de los resultados del proyecto.
- Plan de trabajo, con referencia expresa a cada una de las actuaciones del proyecto.
- Descripción detallada de los conceptos de gasto justificados, con referencia a su vinculación a las actuaciones del proyecto.
- Cambios producidos en las diferentes partidas del presupuesto con indicación de los motivos de cambio.

2. Una memoria económica justificativa de los gastos y pagos efectuados, que incluirá.

2.1 Relación detallada de los gastos e inversiones de la actividad, con identificación de la persona o entidad acreedora y del documento, su importe, fecha de emisión y fecha de pago. En su caso, relación de las cantidades inicialmente presupuestadas y las desviaciones acaecidas.

2.2 Las facturas o documentos de valor probatorio equivalente en el tráfico jurídico mercantil o con eficacia administrativa incorporados en la relación a que se hace referencia en el párrafo anterior, y la documentación acreditativa del pago.

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

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

Los documentos de pago emitidos por la entidad beneficiaria pueden tener fecha de vencimiento posterior al periodo de ejecución del proyecto que se justifica, siempre que dicha fecha esté comprendida dentro del plazo concedido para presentar la documentación justificativa indicada en el

primer párrafo de esta cláusula.

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

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

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

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

2.4 Certificación de no haber recibido otros ingresos o subvenciones que hayan financiado la actividad subvencionada.

2.5 Informe realizado por persona física o jurídica auditora de cuentas inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas en el que detallará las comprobaciones realizadas y hará constar todos aquellos hechos o excepciones que pudieran suponer un incumplimiento por parte de las entidades beneficiarias de la normativa aplicable o de las condiciones impuestas para la percepción de la subvención. La persona auditora de cuentas que lleve a cabo la revisión de la cuenta justificativa se ajustará a lo dispuesto en la Orden EHA/1434/2007, de 17 de mayo, por la que se aprueba la norma de actuación de la persona física o jurídica auditora de cuentas en la realización de los trabajos de revisión de cuentas justificativas de subvenciones, en el ámbito del sector público estatal, previstos en el artículo 74 del Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

La entidad beneficiaria estará obligada a poner a disposición de la auditoría cuantos libros, registros y documentos le sean solicitados para efectuar la revisión, así como a conservarlos al objeto de las actuaciones de comprobación y control previstas en la legislación vigente. En su caso, deberá confeccionar y facilitarle la declaración que contenga una relación detallada de otras subvenciones, ayudas, ingresos o recursos que hayan financiado la actividad subvencionada, con indicación de su importe, procedencia y aplicación.

2.6 Justificación gráfica de la actuación objeto de la ayuda que acredite que la misma se ha realizado de conformidad con las especificaciones y condiciones establecidas en este convenio y que responda a

las facturas referidas en el apartado 2.2.

2.7 Acreditación del cumplimiento de las normas de publicidad exigidas en la cláusula décimo cuarta.

2.8 En relación con los gastos de servicios externos, deberá presentarse la siguiente justificación documental acreditativa:

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

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

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

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

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

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

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

## **Sexta. Pago de la ayuda, anticipos y garantías**

El pago de la ayuda se realizará una vez cumplido lo establecido en la cláusula quinta de este convenio. Sin perjuicio de lo anterior, podrá anticiparse el pago de la ayuda de acuerdo con las condiciones



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

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

### **Séptima. Comisión de seguimiento**

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

Son funciones de la comisión las siguientes:

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

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

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

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

Respecto al régimen de funcionamiento de la comisión de seguimiento se estará lo dispuesto en los artículos 15 y siguientes de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de régimen jurídico del sector público. A efectos de la adopción de acuerdos, la presidencia dirimirá con su voto en caso de empates.

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

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

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

### **Octava. Incompatibilidad con otras ayudas**

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

### **Novena. Alteración de las actuaciones**

A petición de la Fundación y previo informe favorable de la comisión de seguimiento prevista en el convenio, la AVI podrá autorizar, mediante la correspondiente resolución de la persona titular de la vicepresidencia ejecutiva de la AVI, variaciones superiores al 30 por ciento entre los importes asignados a cada uno de los gastos subvencionables recogidos en el anexo técnico, pudiendo añadirse a tal efecto alguno de los costes elegibles establecidos en la cláusula cuarta y no fijados en el citado anexo, siempre y cuando estas variaciones no supongan un incremento del importe de la subvención total prevista, ni se altere el objeto del proyecto.

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

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

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

### **Décima. Actuaciones de comprobación y control**

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

### **Décimo primera. Minoración, revocación y reintegro**

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

En el caso de que se produzca un incumplimiento total o parcial pero que no se aproxime de forma significativa al cumplimiento total en la forma recogida en el párrafo anterior, así como en el caso de la obtención concurrente de otras ayudas y subvenciones para la ejecución de las actuaciones previstas en este convenio, procederá la revocación total de la ayuda, y en su caso la tramitación del oportuno reintegro, previa audiencia a la persona interesada.

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

### **Décimo segunda. Compatibilidad con la normativa europea sobre ayudas públicas**

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

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

### **Décimo tercera. Subcontratación**

No cabe la subcontratación.

#### **Décimo cuarta. Comunicación y publicidad**

Las partes entienden que la divulgación pública del presente convenio es un elemento esencial del mismo, por ello, en todo lo referente a la comunicación externa del programa, la AVI y la Fundación deberán estar coordinados en todo momento.

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

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

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

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

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

#### **Décimo quinta. Comunicaciones electrónicas**

La presentación de documentación por parte de la Fundación, relativa a cualquier trámite correspondiente al presente convenio, se realizará utilizando los medios electrónicos establecidos por la AVI a través de la plataforma de aportación de documentación sita en el enlace siguiente, indicando el número de expediente INNCON/2020/6 [https://www.gva.es/es/inicio/procedimientos?id\\_proc=20704&version=amp](https://www.gva.es/es/inicio/procedimientos?id_proc=20704&version=amp)

Asimismo, las comunicaciones que la AVI realice a la Fundación, serán a través de la Carpeta ciudadana

del Punto de acceso general de la Generalitat Valenciana en la dirección web <https://www.tramita.gva.es/cdc/aplicacio/inicia.html?idioma=es> y se dirigirán a Dña. Silvia Sánchez Salvo, cuya dirección electrónica es [silvia\\_sanchez@iislafe.es](mailto:silvia_sanchez@iislafe.es).

### **Décimo sexta. Independencia**

La formalización del presente convenio no implica la existencia de asociación o creación de ningún tipo de entidad conjunta de colaboración, de tal forma que ninguna de las partes podrá obligar y vincular a la otra en virtud de este convenio y permanecerán independientes entre sí, sin que medie relación alguna de representación o agencia.

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

### **Décimo séptima. Protección de datos de carácter personal**

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

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

### **Décimo octava. Registro**

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

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

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

### **Décimo novena. Legislación aplicable**

- a) Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones y Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.
- b) Ley 1/2015, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Hacienda Pública, del Sector Público Instrumental

y de Subvenciones.

c) Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

d) Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos, Real Decreto 1671/2009, de 6 de noviembre, por el que se desarrolla parcialmente la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos en aquellos aspectos que se mantengan vigentes de acuerdo con lo establecido en la disposición final séptima, en relación con la disposición derogatoria 2.b) y g), ambas de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas, y el Decreto 220/2014, de 12 de diciembre, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento de administración electrónica de la Comunitat Valenciana.

e) Ley 2/2015, de 2 de abril, de la Generalitat, de Transparencia, Buen Gobierno y Participación Ciudadana de la Comunitat Valenciana

f) Comunicación de la Comisión relativa al concepto de ayuda estatal conforme a lo dispuesto en el artículo 107, apartado 1, del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (DO C 262/1 de 19.7.2016).

g) Orden EHA/1434/2007, de 17 de mayo, por la que se aprueba la norma de actuación de los trabajos de revisión de cuentas justificativas de subvenciones en el ámbito del sector público estatal.

h) Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

i) Decreto 176/2014, de 10 de octubre, del Consell, por el que regula los convenios que suscriba la Generalitat y su registro.

j) Cualquier otra normativa que sea de aplicación.

### **Vigésima. Entrada en vigor y duración.**

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

### **Vigésima primera. Rescisión**

Este convenio podrá resolverse por las siguientes causas:

a) El acuerdo unánime de las partes firmantes.

b) El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por alguna de las partes firmantes, así como cualesquiera incumplimientos de la normativa en materia de subvenciones públicas.

c) Por decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.

d) Por cualquier otra causa distinta de las anteriores prevista en el convenio o en otras leyes.

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

### **Vigésima segunda. Delegación en la Vicepresidencia Ejecutiva de la AVI**

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

### **Vigésima tercera. Jurisdicción**

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

Y para dejar constancia a los efectos oportunos y en prueba de conformidad, las partes suscriben el presente convenio con firma electrónica digital certificada.

Vicepresidente Ejecutivo de la Agencia  
Valenciana de la Innovación

Directora Gerente de la Fundación para  
la Investigación del Hospital  
Universitario La Fe de la Comunidad  
Valenciana

Firmat per María Sonia Galdón Tornero el  
08/10/2020 11:48:29

Càrrec: Directora Gerente Fundación La Fe

 Instituto de Investigación  
Sanitaria La Fe

Andrés García Reche

Sonia Galdón Tornero

## ANEXO TÉCNICO

Tras la creación y puesta en marcha de la Unidad Científica de Innovación Empresarial (UCIE) de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe, se va a continuar con la estructura organizativa. Se dispondrá de un espacio, muebles y prestación de equipos básicos para la actividad de la UCIE. El IIS La Fe pone asimismo el Coordinador de la UCIE y dispondrá personal de apoyo para las actuaciones.

Se establecerá la colaboración con un centro tecnológico que pondrá, a tiempo parcial, personal para el seguimiento y asesoramiento de actuaciones de innovación y que ejecutará parte de las tareas.

Se pone a disposición un coordinador de la UCIE, quien será el responsable de innovación, para posteriormente proceder a la coordinación de más personas y seleccionar actuaciones de innovación para desarrollar.

El IIS La Fe aporta las ideas y los descubrimientos científicos en el ámbito de salud, así como los conocimientos clínicos necesarios para la ejecución de las actuaciones.

La UCIE dispondrá los servicios especializados, materiales y equipos para el desarrollo de las innovaciones, mientras que otros apoyos externos, como centros tecnológicos u otros centros de investigación, colaborarán para aportar otras nuevas ideas y el conocimiento tecnológico necesario, así como el conocimiento sobre las necesidades de las empresas, estableciendo así la conexión entre las posibilidades que ofrece la ciencia y las oportunidades de aplicación a nuevos productos y procesos.

Para el buen funcionamiento de la UCIE se establecerán además una serie de relaciones horizontales y verticales como se expresa a continuación:

### Relaciones verticales

- Comité de Innovación
- Coordinador de la UCIE
- Responsables de actuaciones de innovación

### Relaciones horizontales

- Coordinador de la UCIE con Responsable de Innovación/OTRI
- Responsable de Innovación/OTRI con Dirección del IIS La Fe
- Gestión administrativa, contabilidad y recursos informáticos del IIS La Fe
- Gestión de Desarrollo de personas del IIS La Fe
- Área Clínica y Científica del IIS La Fe
- Área Jurídica del IIS La Fe
- Área de Difusión de la Ciencia y RSC
- Área de Bioestadística del IIS La Fe
- Área de Calidad del IIS La Fe
- Responsables de actuaciones con asesores asignados de centro tecnológico y del IIS La Fe



## Funcionamiento

- Coordinador UCIE en comunicación con el Responsable de Innovación/OTRI
- Comité de Innovación para elegir y seleccionar las propuestas de actuaciones de innovación a desarrollar y asegurarse de que se trata de innovaciones originales, no desarrolladas anteriormente por otros.
- Gestión administrativa
- Bajo el coordinador de la UCIE habrá un responsable de derivar la investigación realizada en el IIS La Fe y convertirla en proyectos de innovación

## ACTUACIONES DE INNOVACIÓN

En el marco de mantenimiento y desarrollo de esta UCIE, se comprenderán las siguientes actuaciones para 2020:

### **ACTUACIÓN 0: Coordinación y Gestión de la Unidad Científica de Innovación Empresarial (UCIE) del IIS La Fe, Fomento de sinergias en el SVI y Formación.**

#### **Tarea 0.1: Diseño técnico-económico y evaluación de las actuaciones a desarrollar en el marco de la UCIE.**

Identificación de las necesidades clínicas no cubiertas en el Hospital, búsqueda de nuevas ideas para su desarrollo y dar posible respuesta a las necesidades identificadas, así como los investigadores responsables y posibles colaboradores del sistema valenciano de innovación y otros, para su ejecución. De entre todas las iniciativas presentadas, se realizará un proceso de evaluación, priorizando aquellas más interesantes desde el punto de vista clínico y de potencial de transferencia, descartando aquellas que tengan carácter muy científico y alejado, todavía, del mercado.

#### **Tarea 0.2: Ejecución y seguimiento técnico-económico de las actuaciones.**

Durante la fase de ejecución de las actuaciones de innovación, se identificarán los colaboradores y proveedores más apropiados para las actuaciones a ejecutar, se redactarán y formalizarán los correspondientes acuerdos de contratación de I+D+i, y de prestación de servicios en los casos de consultoría y asistencia técnica, y se realizará una constante coordinación y seguimiento, junto con los investigadores responsables, de la ejecución de las correspondientes actuaciones, mediante el seguimiento de la realización de las tareas descritas en cada actuación, manteniendo reuniones periódicas entre todos los participantes (equipo investigador, centro tecnológico, proveedores, etc.) de cada una de las actuaciones, y supervisando la correcta ejecución de los importes económicos y de gestión de RRHH imputados, y de los resultados que se van obteniendo.

#### **Tarea 0.3.: Redacción de memorias técnico-económicas de justificación para las actuaciones presentadas.**

En el último trimestre de 2020, se identificarán y recopilarán los costes y gastos imputados en cada

actuación y en la totalidad del proyecto, la revisión y aprobación de los diferentes informes de resultados presentados por los proveedores, la redacción y compilación de las correspondientes memorias de justificación técnica y económica, y la coordinación de la visita de auditoría de justificación del equipo de auditores ROAC.

#### Tarea 0.4.: Fomento de las sinergias con el Sistema Valenciano de Innovación.

##### Entidades de investigación

Para este año 2020 se prevé desarrollar tareas que lleven a la consecución de nuevas sinergias y colaboraciones entre entidades del Sistema Valenciano de Innovación. Para ello, las tareas a desarrollar son: Matching entre las líneas de I+D+I de los diferentes investigadores/tecnólogos de ambas instituciones, realizada por los Técnicos de Innovación de las UCIEs correspondientes; Plan de visitas guiadas de investigadores/técnicos del IIS La Fe a los centros seleccionados; Formulación de Proyectos de innovación conjuntos. Planteamiento de propuestas de cara a las ayudas AVI u otras ayudas de innovación para la anualidad 2021.

##### Empresas

Para este año 2020 se prevé desarrollar tareas que lleven a la consecución de nuevas sinergias y colaboraciones entre entidades del Sistema Valenciano de Innovación, en este caso con empresas valencianas del sector salud. Se abordará con las citadas empresas, una primera toma de contacto para conocer el grado de interés. Si no demuestran interés se buscarán otras posibles interesadas.

#### Tarea 0.5.: Formación.

La tarea de formación es una de las más importantes y recurrentes en el ámbito de la innovación, ya que es necesaria una constante promoción de la cultura de la innovación entre los investigadores y clínicos, para asegurar una efectiva transferencia de los resultados al sector productivo. En el IIS La Fe esta tarea se canaliza a través del programa formativo del Área de Innovación y los talleres *Miércoles Innovadores*, que tiene como objetivo la generación de habilidades y conocimientos que mejoren la innovación y la transferencia al sector productivo.

#### ACTUACIÓN 1: FHR CNN. Dispositivo médico no invasivo para la detección de FHR en superficie abdominal basado en Redes Neuronales Convolucionales.

El bienestar fetal se evalúa mediante la monitorización de los patrones de frecuencia cardíaca fetal (FHR). La FHR se obtiene mediante un electrodo suturado en el cuero cabelludo del feto, esta técnica es el gold estándar, sin embargo, es poco usada por ser muy invasiva y su uso queda limitado al parto, además conlleva riesgos de infección. Como alternativa, se ha usado tradicionalmente la tococardiografía basada en sensores de ultrasonidos, esta técnica, aunque no es invasiva, requiere que un experto clínico esté constantemente recolocando los sensores para poder monitorizar al feto correctamente, de lo contrario se pierde la señal cardíaca fetal generando fallos en la monitorización cardíaca del mismo y complicando su uso diagnóstico.

Alternativamente a estos dos métodos, se ha propuesto la captación del FHR con electrodos desechables en superficie abdominal. Actualmente se ha publicado un dispositivo médico de nominado *Monica Healthcare* que permite la detección de la señal cardíaca fetal durante la semana 40, sin embargo, la monitorización cardíaca fetal debe realizarse desde la semana 24-28, para asegurar el bienestar tanto del feto como de la madre, y sobre todo la monitorización en los casos críticos para la

vida de ambos.

Para desarrollar este nuevo dispositivo es necesario abordar tres desarrollos:

1. Con el fin de mejorar la calidad de la señal cardiaca es necesario desarrollar nuevos electrodos superficiales. Los electrodos actuales tienen una superficie de captación de  $8\text{mm}^2$ . Este tamaño no es el adecuado para captar la información cardiaca fetal, dado es que es una señal muy débil, y la impedancia del electrodo (resistencia a la señal) es inversamente proporcional a la superficie de adquisición. Por ello, al disponer de electrodos más grandes mejoraremos la calidad de la señal cardiaca. Actualmente en el mercado, no existen electrodos pasivos desechables de tamaño adecuado.
2. Prototipo hardware para la adquisición y análisis de la señal. Con el fin de bioamplificar correctamente la señal, se implementará toda la etapa de preamplificación, filtrado y digitalización de la señal. En concreto se implementará un bioamplificador con las siguientes características [0.5 - 400] Hz y con frecuencia de muestreo de 2000 Hz y frontal analógico digital ADS1299.
3. Extracción de la señal cardiaca fetal. Con el fin de extraer la señal cardiaca y sus características se implementará un algoritmo basado en redes neuronales convolucionales (CNN) que son el desarrollo más potente alcanzado por la inteligencia artificial hasta la fecha. En este sentido, se realizará la transformada tiempo frecuencia de la señal para alimentar las convoluciones de la red.

Con estas nuevas innovaciones presentadas y utilizando la experiencia previa del grupo de acogida del presente proyecto se pretende desarrollar un nuevo dispositivo médico para la detección de la señal cardiaca fetal a partir de la semana 28. Ser trata de un equipo médico que ayuda a la prevención de patologías fetales durante la gestación, es una nueva herramienta para el cuidado de la gestación con el fin de reducir la tasa de mortalidad y morbilidad materno fetal.

Al cierre de este proyecto se dispondrá de dos dispositivos y un algoritmo:

- a. Prototipo funcional (dispositivo 1) para la monitorización de FHR basado en inteligencia artificial (CNN, algoritmo) gestante cumpliendo con los TRL 6.
- b. Electrodos superficiales (dispositivo 2) de diseño propio para la mejora de la calidad de la señal de FHR en TRL 6.

#### Tareas

El presente desarrollo consta de las siguientes tareas:

1. Desarrollo e implementación prototipo para adquisición de FHR y EHG en superficie abdominal
2. Desarrollo e implementación electrodos desechables
3. Uso del sistema para la adquisición señal en pacientes gestantes en periodo de parto activo y en pacientes gestantes en 28 y 32 semanas
4. Desarrollo del algoritmo de detección de FHR basado en CNN
5. Cierre del proyecto y evaluación de las posibilidades de protección, para convertirlo en un dispositivo de mayor interés para al sector productivo valenciano

Los entregables del estudio serán:

- i. Prototipo para la detección de FHR en superficie abdominal (TRL6).
- ii. Algoritmo para la detección de FHR basado en CNN.
- iii. Electrodos desechables para la detección del FHR en superficie abdominal (TRL6).

iv. Estudio de patentabilidad de los electrodos desarrollados y del dispositivo medico desarrollado (prototipo hardware y algoritmia). En caso de informes de patentabilidad positivo, se evaluará la posibilidad de solicitar patente europea de los electrodos y dispositivo.

### ACTUACIÓN 2: PULMONEPI. Desarrollo de un kit epigenético para el diagnóstico en plasma sanguíneo para el cáncer de pulmón.

Existe una necesidad imperiosa en identificar y validar nuevos biomarcadores no invasivos para mejorar el diagnóstico con el fin de reducir en última instancia la mortalidad. Se hipotetiza que las firmas epigenéticas/epigenómicas de diagnóstico en biopsias líquidas podrían mejorar el diagnóstico precoz y el resultado en cáncer, concretamente de pulmón no microcítico avanzado (CPNM). Por tanto, el objetivo principal del presente proyecto es introducir en la práctica clínica firmas epigenómicas de diagnóstico para el Cáncer de Pulmón (CP), que sean capaces de detectar la patología en sus fases más tempranas a partir de muestras mínimamente invasivas. En este sentido, el Grupo de investigación tiene una patente en cotitularidad (con un 30%) con el IDIBELL y FIMA, con título “Método y Kit para el Diagnóstico de Cáncer de Pulmón” de fecha 10 de julio de 2018. Adquirida la experiencia del trabajo anterior, recientemente hemos identificado una nueva firma de 3 genes, utilizando un análisis global epigenómico (EPIC DNA methylation beadchip arrays) de Illumina directamente en biopsia líquida (plasma sanguíneo) de donantes y pacientes con CPNM. Tras un análisis bioestadístico, se han designado estos 3 genes para validarla en una nueva cohorte de pacientes.

Como hemos comentado, el objetivo del presente proyecto es validar esta nueva firma Epigenómica en una nueva cohorte más extensa en biopsia líquida/plasma sanguíneo mediante la técnica de digital droplet PCR. Si los resultados fueran exitosos, la patente se revalorizaría un 100%, pudiendo ser fácilmente transferible a una empresa de diagnóstico y asegurando su llegada a la práctica clínica habitual. Además, en esta actuación, pretendemos aumentar significativamente la sensibilidad del test mediante la implementación de la PCR digital ultrasensible (ddPCR) como método de detección, pudiendo así ser capaces de diagnosticar CP a partir de biopsia líquida, alcanzando al final de la actuación un TRL 6. Para lograr este objetivo principal, definimos los siguientes objetivos secundarios:

1. Confirmación de la nueva firma epigenómica en biopsias líquidas a escala global.
  - a. Optimización de la técnica de extracción de ADN tumoral circulante en biopsias líquidas.
  - b. Caracterización de una pequeña cohorte del metiloma en biopsias líquidas, para la búsqueda de nuevos biomarcadores en sangre mediante la plataforma *EPIC DNA methylation beadchip array*.
2. Validación clínica de las firmas desarrolladas en una cohorte de pacientes con CPNM y controles libres de la enfermedad mediante tecnología (digital droplet) ddPCR en biopsias líquidas.
3. Desarrollo de un algoritmo que relacione los valores de metilación con la probabilidad de padecer la enfermedad teniendo en cuenta los datos clínicos de los pacientes.

Actualmente, carecemos de un método introducido en la clínica de diagnóstico temprano, no invasivo, de alta fiabilidad y exento de riesgos para la salud que permita la detección temprana de cáncer de pulmón. Tenemos métodos altamente específicos y poco sensibles como las citologías y las biopsias

sólidas o métodos muy sensibles, pero poco específicos como la LDCT (Tomografía computarizada de baja dosis de radiación).

El objetivo general del proyecto es introducir en la sociedad un test molecular, basado en una firma epigenética, validado clínicamente y con una buena relación coste/efectividad capaz diagnosticar cáncer de pulmón en muestras no invasivas o mínimamente invasivas en las fases tempranas de la enfermedad, alcanzando un nivel de desarrollo TRL 6. Se analizará la aplicabilidad de la herramienta predictiva basada en un nomograma desarrollada por Sandoval y colaboradores en los protocolos de diagnóstico clínico. El nomograma transformará los datos cuantitativos de metilación de DNA en un valor de probabilidad de sufrir cáncer (POC) personalizado para cada paciente.

#### Tareas

- Tarea 1. Desarrollo y confirmación de nuestra firma epigenómica de diagnóstico en DNA tumoral circulante (ctDNA) en plasma de pacientes CPCNP.
- Tarea 2. Validación clínica en cohorte independiente de pacientes con CPCNP y controles libres de enfermedad. Se reclutarán nuevos pacientes y se analizará los valores de la firma epigenética en plasma utilizando la técnica previamente descrita del ddPCR.
- Tarea 3. Análisis estadístico. En este proyecto se determinará del área bajo la curva del modelo predictivo, concordancia entre las distintas técnicas de diagnóstico mediante el índice de Kappa, estimación de los índices NRI e IDI para evaluar la mejora en capacidad predictiva de nuestro modelo respecto de la citología convencional para cada uno de los objetivos descritos.

Los entregables del estudio serán:

- Validación de la firma epigenética en plasma sanguíneo
- Informe de resultados estadísticos y capacidad predictiva del nuevo modelo

#### ACTUACIÓN 3: HEPATOX-TEST. Test de diagnóstico personalizado de hepatotoxicidad idiosincrásica inducida por fármacos

Nuevos modelos celulares in vitro, que por primera vez son capaces de recapitular la arquitectura y funcionalidad de tejidos específicos, en particular interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular (ECM), están emergiendo como una nueva herramienta muy potente para aplicaciones de desarrollo de nuevas moléculas y fármacos, diagnóstico clínico, y también de investigación básica.

El objetivo de este proyecto es el desarrollo de un test para el diagnóstico personalizado de la hepatotoxicidad idiosincrásica inducida por fármacos (iDILI). El iDILI es una de las hepatopatías más desconcertantes y constituye un desafío para los hepatólogos debido a su potencial gravedad, su imprevisibilidad y la gran dificultad para establecer un diagnóstico inequívoco. Nuestra propuesta está basada en la posibilidad de disponer de células que mimeticen el fenotipo hepático de un paciente dado (modelo celular personalizado) y sobre las que se pueda reproducir la toxicidad idiosincrásica. Para ello se generarán células “hepáticas” por diferenciación de células pluripotentes inducidas (iPSCs) obtenidas a partir de células de sangre periférica de pacientes con sospecha de iDILI. Se combinará el uso de iPSCs y de entornos 3D que permiten recrear in vitro la arquitectura del hígado, favoreciendo el fenotipo hepático. Nuestros resultados previos han mostrado una mayor funcionalidad (capacidad ureogénica, actividad metabólica, secreción de albúmina) de los hepatocitos humanos primarios

encapsulados en hidrogeles de gelatina/hialurónico, y anticipamos que el uso de los biomateriales en la diferenciación de las iPSCs a fenotipo hepático permitirá mejorar su funcionalidad y tener un modelo apropiado y predictivo. La propuesta tiene como objetivo superar las limitaciones de los modelos celulares hepáticos actuales con el aporte de hidrogeles inyectables capaces de encapsular a las células hepáticas e interactuar con ellas de forma biomimética, y en 3D, para inducir los contactos célula-célula. Una vez obtenido el modelo personalizado, que gracias al uso de biomateriales permite mantener la función hepática de manera adecuada, se testarán el/los fármaco(s) sospechoso(s) de desencadenar el iDILI y se realizará un estudio de la toxicidad y los mecanismos implicados mediante técnicas de análisis de imagen de alto contenido para realizar un diagnóstico personalizado. El uso de este test ayudará a los clínicos en la identificación inequívoca del agente causal, representando una ventaja clara para el paciente, minimizando riesgos de nuevos episodios, así como una reducción de los costes sanitarios asociados a los mismos.

La estrategia propuesta pretende desarrollar un sistema reproducible y que permita un alto rendimiento mediante el uso combinado de células específicas de paciente y el uso de hidrogeles biomiméticos de la matriz extracelular del hígado. Ésta es una aproximación novedosa que además incorpora la respuesta individual de un paciente ante un fármaco. El test diagnóstico de iDILI será de interés para diferentes compañías diagnósticas que tengan en sus pipeline modelos de iPSCs para estudios en otras patologías.

Al final del proyecto se tendrán los siguientes impactos:

Impacto 1. Nuevo test diagnóstico para el diagnóstico del iDILI, en TRL 6.

Impacto 2. Nueva plataforma in vitro para la predicción de la hepatotoxicidad de fármacos en desarrollo, en TRL 5.

Al final del proyecto se espera demostrar que el test de diagnóstico de iDILI que combina el uso de biomateriales y células pluripotentes inducidas diferenciadas a hepatocitos permite la identificación del agente causal del iDILI y sirve como herramienta para el manejo clínico de estos pacientes. En particular esperamos:

- (i) caracterizar la funcionalidad hepática de sistemas in vitro desarrollados a partir de sistemas de cultivo 3D y hepatocitos diferenciados de iPSCs de pacientes humanos, y
- (ii) caracterizar la respuesta a fármacos en nuestros kits personalizados, contrastando con la información clínica disponible de episodios de iDILI de los pacientes.

#### Tareas

- Tarea 1. Diferenciación de iPSCs a fenotipo hepático en 3D. Las iPSCs se diferenciarán a hepatocitos en hidrogeles 3D. Se evaluarán funciones y marcadores hepáticos específicos para comprobar el fenotipo de las células.
- Tarea 2. Tratamiento de las células diferenciadas en 3D con fármacos sospechosos. Las iPSCs diferenciadas a hepatocitos en hidrogeles de gelatina/hialurónico se someterán a diferentes concentraciones de los fármacos sospechosos.
- Tarea 3. Evaluación de la hepatotoxicidad inducida por fármacos y mecanismos implicados. Se utilizará la tecnología de análisis de imagen de alto contenido (HCS, *high-content screening*) para medir diferentes marcadores de toxicidad en las células con el objetivo final de comprobar la capacidad predictiva del kit.

- Tarea 4. Estudio de patentabilidad de la nueva herramienta de uso combinado de células específicas de paciente y el uso de hidrogeles biomiméticos, para el diagnóstico de hepatotoxicidad

#### ENTREGABLES

- E1. Informe con los resultados de caracterización y diferenciación hepáticas.
- E2. Informe de resultados de evaluación de hepatotoxicidad con el test de diagnóstico.
- E3. Estudio de patentabilidad de la herramienta. En caso de informes de patentabilidad positivo, se evaluará la posibilidad de solicitar patente nacional ante la OEPM, para una transferencia más efectiva al sector productivo.

#### ACTUACIÓN 4: NEUROSENS. Desarrollo de un teclado inteligente para el análisis y monitorización de la afectación motora en enfermedades neurológicas.

El sistema motor requiere de la participación de distintos grupos neuronales en los distintos niveles del sistema nervioso para ejercer su función. A nivel del sistema nervioso central son básicamente tres las estructuras implicadas: La primera y segunda motoneurona; los ganglios basales y el cerebelo. La afectación de la segunda motoneurona da lugar a debilidad y atrofia muscular; la de la primera motoneurona da lugar a un síndrome piramidal caracterizado fundamentalmente por torpeza; la afectación del cerebelo produce una ataxia, es decir una pérdida de precisión de los movimientos; mientras que la alteración de los ganglios basales da lugar a una alteración en la selección de programas motores, produciendo alteraciones por exceso o defecto de movimiento. Las diversas patologías neurológicas afectan al sistema motor en diversos niveles. La forma más eficaz de medir la afectación de la motoneurona inferior es midiendo la fuerza del músculo estudiado y su grado de atrofia. Sin embargo, no existen actualmente formas fiables y eficientes de medir el grado de afectación de la motoneurona superior, los ganglios basales y el cerebelo, ya que su expresión es en forma de torpeza y descoordinación de movimientos que implican diversos grupos musculares.

El objetivo de este proyecto es la prueba conceptual de un teclado inteligente que permita con precisión la captura, monitorización de tiempos y patrones de fuerza ejercida sobre el mismo, de modo que sea posible obtener valores numéricos, cuyo análisis y tratamiento matemático adecuado permitirá:

- Distinguir y caracterizar patrones de afectación motora
- Monitorizar con precisión la evolución de diferentes patologías neurológicas, incluso de forma remota
- Evaluar de forma remota la efectividad de tratamientos aplicados.

A partir de aquí, se pueden desglosar una serie de Objetivos específicos:

1. Evaluar diferentes tecnologías de sensorización que permitan la captura de distintas propiedades del movimiento (velocidad, fuerza, precisión, temblor...) en distintas patologías
2. Evaluar diferentes tecnologías de análisis que respete la riqueza espectral que nos permita determinar los patrones reales del tono muscular en distintas patologías
3. Evaluar las propiedades test-retest (precisión, reproducibilidad) de estas tecnologías
4. Evaluar su capacidad para diferenciar entre patologías neurológicas
5. Evaluar su capacidad para monitorizar la evolución y/o respuesta al tratamiento, comparado con la tecnología ya existente.

Si bien la prueba de concepto se va a centrar en algunas patologías donde pensamos que su aplicabilidad clínica es mayor, el sistema desarrollado sería potencialmente aplicable a cualquier paciente con patologías neurológicas que afecten al sistema motor. Por lo tanto, el mercado potencial es inmenso.

En la actualidad, la monitorización de la evolución de pacientes con enfermedades de motoneurona, enfermedad de Parkinson o ataxia se basa principalmente en escalas clínicas que son específicas de cada enfermedad. El problema de dichas escalas es la gran variabilidad inter e intra-observador, lo que limita su validez, especialmente en ensayos clínicos.

Por tanto, actualmente, no existe un dispositivo o sistema que disponga de todas las características anteriormente citadas y que podría tener una aplicación inmediata en los campos de la investigación y la práctica clínica.

Disponer de herramientas fiables y precisas que nos permitan diferenciar los niveles motores afectos permitiría reducir el número de pruebas realizadas a los pacientes antes de llegar a un diagnóstico. A la finalización del proyecto se espera tener un prototipo de teclado inteligente validado en una cohorte de pacientes, por lo que se espera alcanzar un TRL de 6.

#### Equipo Investigador

##### Tareas

1. Estado del arte y análisis de las patologías/parámetros clínicos de interés. Especificaciones del sistema (La Fe)
2. Estado del arte y Análisis de la tecnología disponible. Arquitectura del sistema. Análisis de especificaciones (Centro tecnológico)
3. Desarrollo del prototipo de teclado inteligente y Software de monitorización (Centro tecnológico)
4. Prueba de concepto del prototipo en pacientes (La Fe)
5. Análisis y evaluación de resultados, y de su potencial de transferencia a empresas valencianas del sector, probablemente a empresas socias del Instituto Tecnológico INESCOP (La Fe y Centro tecnológico)

Los entregables del estudio serán:

- Prototipo de teclado inteligente y software de monitorización
- Informe de resultados clínicos de la prueba de concepto con pacientes

#### ACTUACIÓN 5: CARVEMO. Caracterización y producción de vesículas extracelulares como terapia clínica inmunosupresora, con objetivo COVID19.

El proyecto CARVEMO persigue la caracterización en profundidad de vesículas extracelulares secretadas por células mesenquimales estromales genéticamente modificadas para sobreexpresar hTERT y HIF-1 $\alpha$  (MSC-T-HIF) estimuladas con factores proinflamatorios (acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>). El principal efecto terapéutico inducido por las células mesenquimales estromales no modificadas (MSC) es desencadenado por diferentes factores secretados que poseen propiedades regenerativas e inmunosupresoras. Entre estos efectores paracrinos, las MSC secretan vesículas extracelulares (EV) que contienen altas



concentraciones de proteínas inmunomoduladoras y miRNAs. En los últimos años, varios autores han descrito que los EV secretados por las MSC pueden recapitular los beneficios del trasplante de MSC. Las propiedades terapéuticas de las MSC requieren la estimulación específica de aquellas vías de señalización involucradas en la regulación de estas propiedades. Así, en el caso particular del potencial inmunosupresor, las MSC han de someterse a un entorno inflamatorio para activar dicho potencial y obtener la respuesta deseada ante los procesos inflamatorios en los que las MSC ejercen influencia. Basándonos en datos previos del laboratorio, sabemos que las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> poseen una capacidad inmunosupresora significativa mayor que las vesículas extracelulares secretadas por MSC. Al mismo tiempo, las modificaciones genéticas realizadas generan la inmortalización de las MSC lo que en un posterior desarrollo industrial permitirá la estandarización de los procesos productivos.

De esta forma, este proyecto tiene 2 objetivos principales. En primer lugar, se realizará una caracterización exhaustiva a nivel molecular de las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> para poder conocer su composición tanto a nivel proteico como génico con objeto de establecer criterios objetivos de calidad que permitan el posterior escalado industrial óptimo. Dicha caracterización permitirá a su vez generar una patente muy detallada y con una amplia cobertura del producto frente al de la competencia. En segundo lugar, se estandarizará la producción de dichas vesículas mediante el escalado de los protocolos de aislamiento y la validación de los mismos en distintos modelos de inmunosupresión tanto *in vitro* como *in vivo*, alcanzando un TRL 5-6. El proyecto CARVEMO tiene como objetivo el desarrollo de una terapia inmunosupresora que permita, aun no siendo una cura, rebajar las consecuencias de la infección por COVID-19 mediante el desarrollo de un agente inmunosupresor de última generación.. En este sentido, las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> podrían utilizarse como coadyuvante a los tratamientos convencionales con fármacos, en especial en algunos pacientes resultan refractarios al tratamiento. En este contexto las MSC y las vesículas secretadas por las MSC se han erigido en la última década como una alternativa a dichas terapias, y pueden ser aplicables a pacientes de COVID19. Este proyecto pretende hacer frente al problema de potencia observado en los ensayos actuales mediante la mejora de la capacidad terapéutica de las EVs derivadas de MSC y desarrollar un tratamiento con la potencia necesaria para su aplicación en pacientes con COVID19. Como añadido, se persigue mejorar el protocolo de obtención de EVs en comparación a los protocolos actuales abaratando la producción.

Los resultados esperados del proyecto CARVEMO son los siguientes:

- Caracterización del cargo de miRNA y de proteínas presentes en las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> y descripción de aquellos miRNA y de proteínas presentes en dichas vesículas que permitan establecer una firma única.
- Protección mediante patente de las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>.
- Escalado del aislamiento de acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> para la obtención rutinaria de vesículas en cantidades significativas.

Tareas y Entregables:

- Tarea 1: Secuenciación del conjunto de miRNA presentes en las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> y EV derivadas de MSC no manipuladas y comparación de los datos para descubrir aquellos miRNA que definan de forma diferencial las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>. Los resultados obtenidos en esta Tarea se plasmarán en el Entregable 1.
- Tarea 2: Estudio proteómico de las proteínas presentes en acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> y EVs derivadas de MSC no manipuladas y comparación de los datos para detectar aquellas proteínas que definan de forma

diferencial las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>. Los resultados obtenidos en esta Tarea se plasmarán en el Entregable 2.

- Tarea 3: Protección mediante patente de las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>. Una vez finalizadas las Tareas 1 y 2 se procederá a proteger mediante patente las propiedades terapéuticas de las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub>. A falta de obtener los detalles moleculares planteados en las Tareas 1 y 2, ya se posee un informe de patentabilidad positivo que certifica que las acEV<sub>MSC-T-HIF</sub> son novedosas y es posible patentarlas. La patente registrada será el Entregable 3, que será difundida para la búsqueda de potencial licenciarios entre las empresas valencianas de diagnóstico.
- Tarea 4: Uno de los principales problemas al que se enfrenta el desarrollo de terapias basadas en EV es la baja eficiencia de los sistemas actuales de obtención de vesículas. Los protocolos actuales requieren del uso masivo de frascos de cultivo y un alto volumen de medio para el aislamiento de las vesículas. En este proyecto vamos a estudiar el cultivo de las células secretoras en estructuras tridimensionales que permitan aumentar el número de células por frasco así como incrementar la concentración de vesículas en el medio. Los resultados obtenidos en esta Tarea se plasmarán en el Entregable 4.

#### ACTUACIÓN 6: EAFET. Simulador anatómico 3D de atresia esofágica para el entrenamiento en cirugía pediátrica.

La atresia esofágica es un trastorno congénito que aparece en 1 de cada 3500-4000 recién nacidos vivos y que se caracteriza por una formación incompleta del esófago del neonato: el extremo proximal o superior termina abruptamente y no continúa con el extremo distal o inferior del mismo, que comunica con el estómago. A este tipo de atresia combinada con una fístula traqueo-esofágica distal se le conoce como atresia de tipo 3. Los neonatos que presentan esta patología sufren dificultades en la alimentación y en la respiración, así como distensión abdominal debido a la acumulación de aire en el estómago. El único tratamiento correctivo posible es la cirugía, que consiste en la anastomosis o sutura de ambos extremos esofágicos. La atresia de esófago constituye el ejemplo por excelencia de lo que supone la cirugía pediátrica y su evolución en el tiempo, pues supone uno de los procedimientos quirúrgicos más avanzados en cirugía mínimamente invasiva. No obstante, el retraso en la innovación en cirugía laparoscópica del paciente pediátrico se debe a la falta de material especialmente diseñado o adaptado en tamaño para tratar a recién nacidos, pese a ser la opción más ventajosa. Por tanto, los cirujanos tienen dificultad para adquirir las competencias de cirugía necesaria para este tipo de procedimientos. Esta dificultad en la adquisición de competencias es la razón por la que la curva de aprendizaje de este tipo de operación está asociada con complicaciones post-quirúrgicas y mayores tiempos de intervención, incluida la muerte del paciente. Actualmente, la tasa de mortalidad es de hasta el 70%. La curva de aprendizaje en la atresia esofágica sigue una función logarítmica, de manera inversamente proporcional a la experiencia del cirujano.

El modelo de impresión 3D propuesto en este proyecto, se presenta como una alternativa versátil y asequible para facilitar el entrenamiento de la corrección toracoscópica de atresias esofágicas de tipo 3 en cirugía pediátrica. Se trata de una patología que no presenta grandes variaciones a nivel morfológico, lo que facilita la replicación y estandarización del modelo definitivo. Una vez obtenido, éste será validado en la Sección de Esofagogastrica del Hospital La Fe. Así pues, el objetivo es el desarrollo de un prototipo plenamente funcional y patentado/registrado como modelo de utilidad, de

un simulador de atresia esofágica de tipo 3 en cirugía pediátrica, alcanzando un TRL 6, el cual constaría de dos partes: una invariable a nivel de caja torácica con costillas, pulmones y vasos sanguíneos, y otra parte fungible y reemplazable tras una sesión de entrenamiento que constaría de esófago y tráquea.

Actualmente es un deber y una obligación velar para que las curvas de aprendizaje no repercutan en el bienestar de los pacientes. Por ello están comenzando a cobrar importancia modelos de entrenamiento alternativos a la práctica directamente en pacientes, hecho éticamente inaceptable a día de hoy. En este caso concreto, el modelo experimental con conejos es lo único más parecido, pero, evidentemente, el animal no presenta propiamente atresia de esófago, siendo necesario “provocar” esta patología para recrearla en la medida de lo posible. El modelo de impresión 3D no sólo solventa la carencia de anatomías patológicas específicas característica de los modelos previamente mencionados, sino que cumple con el principio de las tres erres de Russel, “reemplazo, reducción y refinamiento”, al evitar el uso de animales y sustituirlo por un modelo alternativo.

La introducción de este nuevo simulador en el mercado introduciría así una nueva opción de formación viable fuera de quirófano, tan necesaria para este tipo de patología. Además, la fase inicial de la curva de aprendizaje mencionada previamente (10 primeras operaciones) podría realizarse en este tipo de simulador, de tal manera que, al llegar a la práctica clínica, el número de complicaciones post-quirúrgicas se reduciría de manera exponencial. Esto no sólo tendría un gran impacto en la seguridad del paciente, reduciendo drásticamente la tasa de mortalidad, sino que también se acortarían los tiempos de operación en quirófano y de ingreso post-quirúrgico por complicaciones, reduciéndose así los costes y facilitando el aprovechamiento de recursos para un mayor número de pacientes.

Se contará en el presente proyecto con la colaboración de un centro tecnológico con la tecnología de impresión 3D *PolyJet* para diversos sectores.

#### Tareas

T1. Definición de requerimientos y especificaciones. Entregable 1: registro con la relación de estructuras a incluir en el simulador y las propiedades a recrear en cada una de ellas.

T2. Obtención y conversión de las imágenes médicas a modelos digitales 3D mediante análisis y segmentación de ficheros DICOM. Entregable 2.1: archivos de imagen en formato DICOM de pacientes con atresia esofágica de tipo 3. Entregable 2.2: ficheros de los modelos convertidos a STL, listos para su fabricación.

T3. Obtención de los prototipos del simulador. Entregable 3.1: prototipos del simulador. Entregable 3.2: estudio de viabilidad de los prototipos del simulador.

T4. Validación del simulador en el ámbito del entrenamiento quirúrgico por facultativos pertenecientes a la Sección de Esofagogástrica de Cirugía Pediátrica y estudio de patentabilidad del mismo. Entregable 4.1: recopilación y análisis de datos de las curvas de aprendizaje de un grupo de ensayo. Entregable 4.2: estudio de viabilidad y durabilidad del simulador. Entregable 4.3: Estudio de patentabilidad del simulador, para conocer su potencial de transferencia a empresas del sector salud valenciano interesadas en desarrollo de impresiones 3D para simulación clínica.

**ACTUACIÓN 7: CALMNESS. Caracterización de exosomas de Leche Materna para el cribado de componentes nutricionales adaptados a prematuros.**

La leche materna probablemente sea el alimento funcional conocido con mayor importancia hasta el momento. La leche humana posee propiedades inmunológicas muy poderosas, protegiendo a los niños desde enfermedades respiratorias, infecciones del oído medio, y enfermedades gastro-intestinales entre otras. En los últimos años se han descubierto en la leche humana factores de crecimiento, citoquinas y un grupo heterogéneo de células incluyendo las células madre, bacterias probióticas y además el complejo HAMLET (*Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells*; complejo formado por alfa-lactalbumina y ácido oleico que induce muerte en células tumorales pero no en células sanas) despertando el interés de la leche en los investigadores. La leche materna contiene una mezcla de diversos componentes incluyendo vesículas extracelulares (EVs) que juegan un papel importante en el desarrollo del infante y que también generar una gran variabilidad del producto. Los exosomas de leche materna se ha visto que son capaces de encapsular diferentes tipos de nutrientes como proteínas, miARNs, mARNs y protegerlos de la degradación dependiente o independiente de enzimas. La leche humana es un fluido dinámico cuya composición cambia a lo largo del tiempo en función de la alimentación y del periodo de lactancia entre otras cosas. Por lo tanto, a la hora de centrarse en los exosomas de leche materna como tratamiento, debemos tener en cuenta la gran variabilidad que va a existir entre diferentes individuos, diferentes dietas, diferentes periodos de la lactancia así como las diferencias en el tiempo de gestación de los bebés. Es por ello, que nuestro objetivo es aprovechar la experiencia acumulada a lo largo de los años en la purificación de exosomas, para realizar un nuevo protocolo específicamente dirigido a los exosomas de leche materna, que nos permita obtener dichas microvesículas lo más puras y limpias posibles para así, poder realizar un cribado funcional de los exosomas mediante ensayos in vitro. Así pues, podremos generar una firma molecular que nos permita distinguir entre los tipos de leches maternas que hay y para qué situación son ideales los exosomas procedentes de cada tipo de leche.

La identificación del perfil anti-inflamatorio y pro-cicatrizante idóneo que debe estar presente en la leche materna para promover su uso en bebés con riesgo a problemas gastrointestinales puede tener utilidad tanto para el manejo de bebés extremadamente prematuros como para la generación de suplementos nutricionales, por parte de empresas agroalimentarias, inspirados en la leche materna.

Pretendemos desarrollar una herramienta que permita realizar un cribado molecular que afecte a la funcionalidad de cada leche en función del contenido de los exosomas de la leche materna. De esta manera, eliminando la variabilidad existente entre donantes, seremos capaces de estandarizar las propiedades de los diferentes lotes de leche y por tanto optimizar su uso tanto a nivel terapéutico como a nivel nutricional de los bebés prematuros hospitalizados en los centros del sistema nacional de salud, y también con vistas al desarrollo de suplementos nutricionales, por parte de empresas agroalimentarias. El proyecto se inicia con un TLR4 y finalizará con un TLR6 cuando se valide el método de cribado en muestras de leche materna de diferentes procedencias (madres con partos a término, con partos prematuros y con patologías que pudieran afectar a la calidad de la leche como alergias a medicamentos, anemia, etc).

## Tareas

1. Obtención de muestras de leche materna y procesado para la obtención y purificación de exosomas.
2. Estudio *in vitro* de las cualidades funcionales y moleculares de dichos exosomas.
3. Estudio ómico de los exosomas testados previamente *in vitro*.
4. Análisis estadístico y procesado bioinformático de los datos obtenidos con el objetivo de crear grupos de leches con semejante perfil molecular y funcional.
5. Establecimiento de firmas moleculares que identifiquen los diferentes tipos de leches que pueden existir para optimizar sus aplicaciones.
6. En caso de los resultados hayan sido satisfactorios, se realizará un estudio de patentabilidad de las firmas moleculares, con el objetivo de proteger la innovación y ser más atractiva para su transferencia al sector agroalimentario valenciano.

Los entregables del estudio serán:

- Informes de resultados *in vitro* y estudios ómicos de los exosomas purificados
- Informes estadísticos y procesado bioinformático de los datos obtenidos, y firmas moleculares identificadas
- Informe/s de patentabilidad de las firmas moleculares

#### ACTUACIÓN 8: TRAKEOPLAST. Tratamiento quirúrgico de la estenosis traqueal con parches personalizados de biopolímeros.

El proyecto TRAKEOPLAST busca solventar el problema de la disminución severa de la luz traqueal, cuya causa principal es la intubación y la asistencia respiratoria mecánica, aunque también puede tener un origen congénito, mediante el injerto de materiales biocompatibles y absorbibles como sustitución al injerto actual de cartílago costal (procedimiento más habitual). Actualmente, la estenosis severa, se trata con una operación previa donde se extraen segmentos de cartílago costal del paciente de unos 2 cm de espesor. Seguidamente el cirujano diseña el cartílago para modelarlo artesanalmente con una morfología que asegure el sellado y lo inserta en la tráquea mediante sutura. Esto conlleva: mayores tiempos en el quirófano (se estima una hora desde que interviene al paciente para extraerle cartílago costal hasta que se puede injertar), mayores riesgos de infección, efectos secundarios de la operación, errores en el modelado del parche al ser una acción totalmente manual y gastos a la sanidad pública. La tráquea posee una vascularización muy compleja, esto conduce a que sus lesiones tengan que ser tratadas con injertos o sustituciones parciales de tramos de esta (en estas sustituciones se están invirtiendo grandes esfuerzos a nivel de investigación).

El objetivo de este proyecto es desarrollar, mediante el uso de materiales biodegradables sintetizados por un centro tecnológico específicamente para el proyecto, diseños personalizados mediante la tecnología de impresión 3D, mejorando el enfoque terapéutico actual, y que se absorberán entre 5/6 meses, que permitirán el crecimiento de la propia mucosa traqueal para el tratamiento de las estenosis sin utilizar cartílago costal. Se evaluarán las características anatómicas del paciente a partir de imágenes de TAC y construidos con materiales biodegradables y biocompatibles mediante la impresión 3D.

La incidencia actual de ES en neonatos intubados es entre 0,9 a 8.3%. La incidencia de la estenosis traqueal en adultos presenta rangos muy amplios. Tras la traqueostomía (0.6 al 21%) y tras la intubación

laringotraqueal (6%-21%). La estenosis traqueal ocurre más frecuentemente en el balón del tubo traqueal.

Los resultados de este proyecto permitirán aumentar la eficiencia y precisión de las actuales intervenciones quirúrgicas. Estos parches permitirán: 1) Obtener parches biocompatibles/biodegradables con dimensiones personalizadas e incluso con los orificios preparados para que sea muy rápido, por parte de los cirujanos, su injerto en el paciente. Reducción del tiempo quirúrgico. 2) Evitar posibles complicaciones durante la cirugía de extracción de cartílago costal del propio paciente (infecciones, efectos secundarios etc). 3) Evitar errores en el moldeado manual de los parches que se realizan actualmente. 4) Reducir costes a la sanidad pública, reduciendo hasta en una hora el tiempo quirúrgico necesario.

Como resultado del proyecto se obtendrá un parche traqueal personalizado obtenido a partir de biopolímeros y/o copolímeros biodegradables desarrollados previamente en el centro tecnológico, tales como: policaprolactona (PCL), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y PLGA-PEG-PLGA, entre otros y obtenido mediante impresión 3D. Este parche tendrá una estructura bicapa. Por un aparte, una capa interna, impermeable y a la vez con morfología porosa que inducirá la regeneración del tejido cartilaginoso a la medida que el material se va biodegradando y por otra parte, una capa externa con un diseño de canales que permitirá la inclusión en el propio quirófano de agentes antimicrobianos, antibióticos u otras sustancias. Se espera alcanzar un TRL 5, tras las pruebas in vitro e in vivo (se realizarán con conejos, siguiendo modelos animales de lesión subglótica), y realizará un estudio de patentabilidad.

#### Tareas

Fase 1. Síntesis de biopolímeros para impresión 3D: Tarea 1.1 Requerimientos y especificaciones de los biopolímeros para regeneración traqueal; Tarea 1.2 Selección y obtención de biopolímeros

Fase 2. Obtención de demostradores (parches); Tarea 2.1. Diseño del parche. Tarea 2.2. Impresión de demostradores y validación por cirujano

Fase 3. Viabilidad celular de los demostradores (in vitro e in vivo): Tarea 3.1. Pruebas in vitro (selección); Tarea 3.2 Pruebas in vivo.

Fase 4: Estudio de patentabilidad del parche desarrollado. En caso de informes de patentabilidad positivo, se evaluará la posibilidad de solicitar patente o modelo de utilidad, para su efectiva transferencia a empresas valencianas del sector salud/desarrollo de biopolímeros personalizados.

Los entregables del estudio serán:

- Informe de requisitos y especificaciones de los biopolímeros para impresión 3D.
- Prototipos de demostradores (parches).
- Resultados de la viabilidad celular de los demostradores (in vitro e in vivo).
- Estudio de patentabilidad del parche desarrollado.

#### ACTUACIÓN 9: CORSENS. Nuevo Concepto de tratamiento Ortésico de las malformaciones torácicas por medio de un Corsé sensorizado de monitorización continua.

El *pectus carinatum* es una deformidad de la caja torácica, con una prevalencia de 1 cada 1500

habitantes, lo que supone más de 30.000 casos en España y que repercute en gran medida en la calidad de vida de los afectados. Su tratamiento es no quirúrgico en la mayoría de los pacientes y se basa actualmente en el uso de un corsé de compresión dinámica. El éxito de este tratamiento va ligado al grado de adherencia (el tiempo que el paciente lleva el corsé), pero requiere que el paciente acuda a la consulta una vez al mes para ajustar la carga que ejerce el dispositivo. Este tratamiento tiene un coste elevado para la Seguridad Social (4.500 € el dispositivo más el coste hospitalario y social, asociado a unas 24 consultas del especialista a lo largo de todo el tiempo necesario para concluir el tratamiento).

Diversos estudios apuntan que el número de pacientes que no cumplen el tratamiento es importante, lo que indica que es necesario realizar una monitorización continua de la carga, el grado de adherencia y el control de la evolución del tratamiento que permita: 1) Favorecer el cumplimiento de la terapia (horas de uso del corsé); 2) Ajustar el dispositivo de forma remota y basado en datos para reducir consultas presenciales innecesarias.

El proyecto tiene como objetivo diseñar un prototipo de corsé dinámico de compresión que permita realizar mediciones continuas de la carga durante todo el tratamiento y transferirlas a una APP móvil, además de un diseño que permita el ajuste del corsé por parte del paciente siguiendo las indicaciones del médico prescriptor. Esto permitirá conocer el uso real que los pacientes realizan del dispositivo, evaluar con precisión su efecto y obtener criterios clínicos objetivos para mejorar y estandarizar su tratamiento. Asimismo, el paciente podrá disponer de esta información y compartirla con su médico especialista sin necesidad de acudir a la consulta (telemedicina). De este modo, se podrán reducir los tiempos de los tratamientos terapéuticos, mejorar la satisfacción del paciente y abaratar los costes asistenciales. Además, toda la información clínica recopilada en la fase de validación permitirá obtener parámetros de diseño y desarrollo de un nuevo corsé instrumentado, junto con criterios terapéuticos para definir pautas de uso, que mejoren los resultados de los tratamientos actuales.

En el presente proyecto se plantea el desarrollo de un prototipo de corsé dinámico de compresión que permita registrar la carga ejercida de forma continua y que se comunicará con un dispositivo móvil externo. Además, se desarrollará una aplicación móvil (APP) que permitirá visualizar la carga ejercida por el corsé a lo largo del tiempo. El sensor activo en el corsé incluirá baterías, sistema de almacenamiento de la información y un sistema de comunicación con una aplicación móvil.

La principal novedad de nuestra propuesta de desarrollo es la posibilidad de que el paciente visualice a través de la APP la información de la carga que ejerce el corsé, registrada de forma continua, y que podrá ser recibida y evaluada remotamente por el profesional sanitario.

Para evaluar el impacto social y económico de nuestro nuevo diseño, tenemos que compararlo con el FMF, que está aceptado como el mejor por la comunidad internacional. La presente propuesta aporta mejoras y avances en los aspectos:

- Clínico. El registro de información clínica relevante de forma continua, permite conocer los periodos en los que el paciente está utilizando el dispositivo, lo que va a mejorar la adherencia al tratamiento.
- Social (Telemedicina). Nuestra propuesta permitirá disponer de información en tiempo continuo durante 24h al día, que será registrada por el dispositivo móvil del paciente y monitorizada también por el médico especialista remotamente.
- Económico. El FMF está financiado por el SVS a un precio de 4.500 €/ud. La presente propuesta

permitirá la comunicación con una APP móvil y se prescindirá de la visita a consulta del paciente y del delegado comercial, lo que supondrá una importante reducción de costes.

Se tiene como objetivo, poder validar el prototipo fabricado en pacientes reales y en condiciones normales de uso, lo que supondría un nivel de desarrollo TRL 6.

#### Tareas

Tarea 1. Definición de requisitos clínicos, técnicos y normativos.

*Entregables-> E1.1: Informe de requerimientos y especificaciones de diseño.*

Tarea 2-Desarrollo del sistema de medida de cargas y validación del mismo.

*Entregables-> E2.1: Sistema de medida de carga.*

Tarea 3-Desarrollo y validación de un sistema de visualización de registros.

*Entregables-> E3.1: Sistema de almacenamiento y visualización de registros.*

Tarea 4-Estudio de validación del sistema en entorno clínico. Y estudio de viabilidad en mercado. En esta tarea se realizará un estudio de patentabilidad y en caso de ser favorable se realizará el registro de la propiedad del prototipo desarrollado.

*Entregables-> E4.1: Prototipo de corsé instrumentado. E4.2: Resultados del estudio de validación con usuarios reales. E4.3: Resultados del estudio de patentabilidad.*

#### ACTUACIÓN 10: Promoción y Transferencia de Resultados

El propósito general de las actuaciones de innovación es el aprovechamiento del conocimiento desarrollado en la UCIE por las empresas. Por tanto, las acciones de transferencia que se proponen a continuación tendrán como requisito, preferente, el impacto en el tejido empresarial de la Comunitat Valenciana.

La actuación plantea la realización y presencia en los siguientes Foros/Jornadas de difusión y promoción de la innovación:

- Feria FARMAFORUM 2020 y Encuentros one-to-one: junio (IFEMA-Madrid)
- Jornada de difusión de proyectos en colaboración con la Red de Institutos de la Comunidad Valenciana (REDIT): junio/julio
- Feria Biotecnológica BIOSPAIN 2020: septiembre (Pamplona)
- Jornada de difusión de resultados AVI: diciembre

La difusión y promoción de los resultados de investigación obtenidos es de gran importancia, ya que por esta vía se dará a conocer el conocimiento generado por los investigadores, buscando su puesta en el mercado a través de las empresas interesadas en licenciar dichos resultados.

Estas Jornadas presentan una estructuración novedosa, que ya viene aplicándose en otras Jornadas en las que participa el IIS La Fe. La principal novedad radica en las reuniones bilaterales. A través de estas reuniones, las empresas que buscan respuesta a determinados problemas y los investigadores que pueden aportar soluciones al respecto, establecen un primer contacto. Se trata de reuniones breves, directas, en las que ambas partes se presentan y estudian su interés de colaboración conjunta para



impulsar la innovación y llevarla al mercado, o el conocimiento más profundo de las tecnologías desarrolladas y difundidas en la jornada, con vista a su licencia a la empresa.

Igualmente, y sumado al interés del aprovechamiento del conocimiento desarrollado en la UCIE por las empresas del tejido empresarial de la Comunidad Valenciana, se encuentra la necesidad de realizar acciones, de carácter nacional e internacional, para asegurar la identificación de los partners tecnológicos y empresariales más interesantes, tanto a nivel autonómico, como nacional e internacional, que aseguren un eficaz co-desarrollo de las tecnologías indicadas, que posteriormente, serán transferidas, de forma prioritaria, a empresas valencianas, poniendo en valor la I+D+i desarrollada en la Comunidad Valenciana, y posicionando a la Comunidad como *hub* innovador en salud.

## Tareas

### 1.- Desarrollo de Jornadas IIS La Fe:

Tarea 1.1: Diseño del contenido y participantes de las Jornadas propias.

Tarea 1.2: Coordinación de temas logísticos: sede de la jornada, medios técnicos y humanos, contratación de catering, cartelería y difusión

Tarea 1.3: Ejecución de la Jornada, y difusión de resultados

### 2.- Asistencia a Foros y Ferias del sector:

Tarea 2.1: Diseño de Ofertas Tecnológicas y otro material de difusión, y estudio de entidades/empresas participantes.

Tarea 2.2: Gestión de las reuniones one-to-one a celebrar durante la feria tecnológica

Tarea 2.3: Asistencia al Foro, y realización de las reuniones bilaterales

## Presupuesto

Gastos subvencionables	importe
Gastos de personal	87.450,00
Gastos de contratos de investigación y desarrollo con centros tecnológicos u organismos de investigación	79.300,00
Gastos de servicios externos de consultoría y asistencia técnica	3.000,00
Gastos de registro de propiedad industrial e intelectual	15.500,00
Gastos de material fungible y suministros similares (consumibles)	54.800,00
Gastos de publicación y difusión	1.700,00
Gastos de actividades de formación	4.350,00
Gastos de desplazamiento en transporte público y hospedaje	2.500,00
Coste informe de auditoría	1.400,00
<b>TOTAL</b>	<b>250.000,00</b>