

## **Conveni entre l'Agència Valenciana de la Innovació i la Universitat Miguel Hernández per al manteniment i el desenvolupament de la Unitat Científica d'Innovació Empresarial a l'Institut de Neurociències d'aquesta universitat**

### **Reunits**

D'una part, el Sr. Andrés García Reche, en qualitat de vicepresident executiu de l'Agència Valenciana de la Innovació, NIF Q0300865C, d'ara en avant AVI, que actua en nom d'aquesta institució i de conformitat amb les atribucions que li confereix l'article 14.1.k de la Llei 1/2017, d'1 de febrer, de la Generalitat, per la qual es crea l'AVI (DOGV 08.02.2017), i autoritzada la signatura d'aquest conveni per l'Acord del Consell de data 10 de setembre de 2021 d'acord amb el que s'estableix en l'article 160.1.b de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions, i l'article 12.6.b del Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriba la Generalitat i el seu registre.

D'una altra part, la Universitat Miguel Hernández d'Elx (d'ara en avant UMH), amb NIF Q5350015C, amb domicili social a l'av. Universitat, s/n, 03202 Elx (Alacant), i en nom i representació seus el Sr. Juan José Ruiz Martínez, en qualitat de Rector Magnífic de la Universitat Miguel Hernández d'Elx, en virtut del Decret 62/2019, de 17 de maig, del Consell, pel qual es nomena rector de la Universitat Miguel Hernández d'Elx (DOCV 8557, de 28 de maig de 2019) i del Decret 208/2004, de 8 d'octubre, del Consell (DOCV núm. 4861 de 13 d'octubre de 2004) pel qual s'aproven els Estatuts de la Universitat Miguel Hernández d'Elx, modificats pel Decret 105/2012, de 29 de juny, del Consell (DOCV núm. 6808, de 2 de juliol de 2012 ) i d'acord amb l'article 24 dels estatuts esmentats amb autorització prèvia per a ser signats pel consell de govern d'aquesta universitat, en la sessió de 22 de juny de 2021.

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

### **Exposen**

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

L'objecte general de l'AVI és la millora del model productiu valencià mitjançant el desenvolupament de la seua capacitat innovadora per a la consecució d'un creixement intel·ligent, sostenible i integrador. A aquest efecte, l'Agència dissenyarà i coordinarà l'estratègia d'innovació de la Comunitat Valenciana, i promourà l'enfortiment i desenvolupament del Sistema Valencià d'Innovació en conjunt, impulsant la generació, la difusió, l'intercanvi i l'explotació de coneixement.

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

que desenvolupen activitats innovadores.

II. Que, en el pressupost de l'AVI per al present exercici, aprovat per la Llei 4/2020, de 30 de desembre, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2021, hi ha una línia pressupostària d'ajuda per concessió directa per a inversions per al manteniment, desenvolupament o creació d'unitats científiques de transferència del coneixement cap a l'empresa, amb codi S0702000, per un import de 2.225.000 euros.

Aquesta línia de subvenció està recollida en el Pla estratègic de subvencions de la Conselleria d'Innovació, Universitats, Ciència i Societat Digital per al període 2020-2023, aprovat per la Resolució de 20 de novembre de 2020, de la consellera d'Innovació, Universitats, Ciència i Societat Digital, per la qual es modifica el Pla estratègic de subvencions per al període 2020-2023, aprovat mitjançant la Resolució de 22 de juny de 2020 (DOGV 27.11.2020).

III. Que en la relació de persones beneficiàries de la línia nominativa indicada interiorment S0702000 es troba l'Institut de Neurociències amb import d'ajuda de 200.000 euros. Atés que l'Institut de Neurociències (d'ara en avant IN) és un centre mixt de la UMH i del CSIC dedicat a la recerca del cervell en condicions normals i patològiques, creat mitjançant un conveni subscrit entre les dues entitats el 20 de juliol de 1999 i la regulació del qual es va actualitzar en un nou conveni de data 16 de desembre de 2015, l'entitat beneficiària signant d'aquest conveni és la UMH perquè és la persona jurídica en la qual s'integra l'IN.

IV. Que la UMH declara:

- Que compleix les obligacions recollides en l'article 14 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, i les concordants incloses en el Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.
- Que no està incursa en cap de les prohibicions previstes en l'article 13 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.
- Que no està subjecta a una ordre de recuperació pendent després d'una decisió prèvia de la Comissió Europea que haja declarat una ajuda a la persona beneficiària il·legal i incompatible amb el mercat interior, ni està en crisi de conformitat amb el que es disposa en l'article 2.18 del Reglament (UE) núm. 651/2014, de la Comissió, de 17 de juny de 2014, pel qual es declaren determinades categories d'ajudes compatibles amb el mercat interior en aplicació dels articles 107 i 108 del Tractat (DOUE L 187 de 26.06.2014).
- Que, per a l'exercici de la seua activitat, disposa de les autoritzacions administratives preceptives inscrites en els registres públics pertinents, i compleix qualssevol altres requisits exigits per les disposicions aplicables.
- Que no té sol·licitada ni concedida cap altra ajuda de les diferents administracions públiques o d'altres ens públics o privats per a la mateixa finalitat.
- Que està al corrent en el compliment de les seues obligacions tributàries i amb la Seguretat Social i no té deutes pendents de pagament amb l'Administració pública de la Comunitat Valenciana; així mateix, que atorga el consentiment perquè l'AVI obtinga de manera directa l'acreditació sobre el compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.
- Que és un organisme de recerca segons es defineix en l'apartat 1.3, epígraf 15, lletra ee del marc comunitari sobre ajudes estatals a la recerca, el desenvolupament i la innovació (DO C 198 de 27.06.2014).

Aquestes declaracions impliquen el compromís de mantindre el compliment del que s'haja declarat durant el període de temps vinculat a la duració del conveni, incloent-hi el dret de

cobrament, i el compromís de declarar les possibles alteracions de les circumstàncies recollides en aquesta declaració en el moment que es produïsquen.

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

## Clàusules

### Primera. Objecte

L'objecte d'aquest conveni és la gestió de l'ajuda directa concedida a la UMH, a través de la línia nominativa S0702000, de conformitat amb la dotació aprovada per la Llei 4/2020, de 30 de desembre, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2021, i aquest conveni és la base reguladora de la concessió de l'ajuda dirigida a l'execució d'un projecte l'objectiu del qual és la realització d'inversions per al manteniment i desenvolupament de la unitat científica de transferència del coneixement cap a les empreses (UCIE), situada en l'IN.

Tot això, de conformitat amb el que es disposa en l'article 22.2.a de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions i l'article 168.1.A de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, que preveuen la concessió directa de les subvencions nominatives recollides en la Llei de pressupostos.

### Segona. Actuacions i requisits del projecte

Les actuacions que durà a terme la UMH per a l'execució del projecte i que seran objecte de finançament per l'AVI, tot això subjecte a la seua correcta realització i justificació en els termes recollits en aquest conveni, són les que apareixen detallades en l'annex tècnic, en què s'exposen les actuacions que s'han de desenvolupar, així com els costos necessaris per a l'execució del projecte.

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

L'objectiu de la UCIE serà convertir el coneixement en innovacions aprofitables per les empreses, així com el desplegament de les accions necessàries perquè es facilite la seua transferència efectiva per mitjà de la concessió de llicències, la creació d'empreses, la col·laboració en projectes d'R+D+I amb empreses, intercanvis de personal i altres formes de gestió dels coneixements creats per l'IN.

De conformitat amb el que estableix la clàusula dotzena, les activitats executades a l'empara d'aquest conveni hauran de tindre la consideració d'activitats no econòmiques. Així mateix, les innovacions desenvolupades seran difoses àmpliament per l'entitat beneficiària, de forma no discriminatòria i no exclusiva, i els beneficis generats per la transferència de resultats hauran de tornar-se a invertir en activitats no econòmiques de la UMH.

Al final del projecte haurà d'evidenciar-se la consecució d'innovacions amb capacitat de ser incorporades per part de les empreses.

### Tercera. Aportació econòmica

L'AVI finançarà el 100 % de les despeses subvencionables del projecte mitjançant l'aportació a la UMH de dos-cents mil euros (200.000 euros) amb càrrec a la línia S0702000 del seu pressupost per a l'exercici 2020. L'aplicació econòmica és la 21.00131, que correspon a l'orgànica de l'AVI, i el subconcepte econòmic d'aquesta línia és el 781.

El 100% del finançament d'aquesta ajuda, conforme al que es disposa en el Pressupost de la Generalitat per a 2021, vigent a la data de la signatura d'aquest document, es realitza a través del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) Programa Operatiu 2014-2020 REACT-EU. No obstant això, aquest finançament s'entén sense perjudici que la conselleria competent en matèria de pressupostos pugua disposar finalment d'un altre origen com a font de finançament.

### Quarta. Despeses subvencionables i període elegible

A l'empara d'aquest conveni, el període d'elegibilitat de les despeses subvencionables del projecte serà el comprés entre l'1 de gener i el 31 de desembre de 2021.

Seràn subvencionables les següents despeses, sempre que estiguen directament relacionades amb el projecte i s'imputen dins del període elegible d'aquest:

a) Despeses de personal, tant existent com de nova creació, incloent-hi salaris i quotes de la Seguretat Social, ocupat en centres de la Comunitat Valenciana, en la mesura que es dedique a desplegar el projecte, incloent-hi el personal contractat a càrrec de les línies d'R+D de l'institut IN. Les despeses de personal es podran referir a doctors o doctores, persones titulades universitàries i personal tècnic i auxiliar.

No es consideren despeses subvencionables de personal les següents:

- Les hores extraordinàries; els pagaments per beneficis en el cas que el període de meritació no estiga dins del termini d'execució del projecte; els pagaments en espècie; les vacances no efectuades; les indemnitzacions per suspensions, acomiadaments, cessaments o finalitzacions de contracte; les percepcions per matrimoni.
  - Els complements o plusos salarials (antiguitat, coneixements especials, complements de lloc, complements en funció del resultat de l'empresa, complements de quantia i quantitat) no seràn subvencionables, llevat que estiguen previstos en el conveni col·lectiu, en el contracte de la persona o en la normativa reguladora de la UMH.
- b) Les despeses de contractes de recerca i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes de recerca destinades de manera exclusiva al projecte.
- c) Les despeses d'adquisició de coneixements tècnics i patents adquirits o obtinguts per llicència de fonts externes en condicions de plena competència.
- d) Les despeses de serveis externs de consultoria i assistència tècnica destinades de manera exclusiva al projecte.
- e) Les despeses de registre de drets de propietat industrial o intel·lectual derivades de l'execució del projecte, ja que aquesta propietat correspondrà a l'entitat subvencionada.
- f) Les despeses de material fungible i subministraments similars que es deriven directament del projecte. Se n'exclou el material d'oficina i els consumibles informàtics.
- g) Les despeses d'inversió en equipament científic i altre material inventariable, necessari per a desenvolupar les activitats. Se n'exclouen els dispositius informàtics d'ús genèric.
- h) Les despeses de publicació i difusió en àmbits empresarials dels resultats que es relacionen directament amb el projecte.
- i) Despeses de serveis externs de consultoria destinats a garantir la transferència i aplicabilitat a les empreses dels resultats del projecte.
- j) Despeses derivades d'activitats de formació del personal propi de l'entitat sol·licitant

vinculat amb les activitats del projecte imprescindibles per a l'execució del projecte.

k) Les despeses d'hostalatge i transport del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat a les activitats del projecte. Respecte de les despeses de transport, únicament seran elegibles les despeses de desplaçament en mitjans públics de transport interurbà. Les despeses que s'imputen han d'estar limitades pels imports que estableix el Decret 24/1997, d'11 de febrer, del Govern Valencià, sobre indemnitzacions per raó del servei i gratificacions per serveis extraordinaris i les seues respectives modificacions. Per a les despeses realitzades a l'estranger, de conformitat amb el que es disposa en l'article 9 de l'esmentat Decret 24/1997, d'11 de febrer, s'aplicaran els límits fixats en el Reial decret 462/2002, de 24 de maig, sobre indemnitzacions per raó del servei o, en defecte d'això, la normativa que el substituïska o complemente, i es considerarà classificat, com a regla general, en el grup 2 el personal de l'entitat beneficiària, llevat que s'ajuste expressament per raó del seu lloc o càrrec a un altre dels grups regulats en l'annex I d'aquest reial decret.

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

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

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

## **Cinquena. Justificació de les actuacions**

La UMH haurà de presentar la documentació justificativa d'execució del projecte amb data límit de 25 de gener de 2022. Els pagaments de les quotes a la Seguretat Social corresponents a 2021, però que han de ser ingressats per l'entitat beneficiària amb posterioritat a la data límit anterior, es presentaran com a màxim el 5 d'abril de 2022.

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

El compte justificatiu haurà de contindre aquesta documentació:

1. Una memòria tècnica justificativa que indique les activitats realitzades i els resultats obtinguts. S'haurà d'incloure de manera detallada informació sobre el desenvolupament i el grau de compliment del projecte, així com, si és el cas, les desviacions produïdes i les causes d'aquestes. S'hi inclouran els següents punts:

- Objecte i finalitat del projecte i actuacions relacionades.
- Contingut i abast dels resultats del projecte.
- Pla de treball, amb una referència expressa a cada una de les actuacions del projecte.
- Descripció detallada dels conceptes de despesa justificats, amb referència a la seua vinculació a les actuacions del projecte.
- Canvis produïts en les diferents partides del pressupost amb indicació dels motius de canvi.

2. Una memòria econòmica justificativa de les despeses i pagaments efectuats, que inclourà:

2.1. Relació detallada de les despeses i inversions de l'activitat, amb la identificació de la persona o l'entitat creditors i del document, el seu import, la data d'emissió i la data de pagament. Si és el cas, una relació de les quantitats inicialment pressupostades i de les desviacions produïdes.

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

La documentació acreditativa del pagament a què fa referència el paràgraf anterior es podrà substituir per un certificat de la persona que assumisca la representació legal de l'entitat que acredite que les despeses i les inversions de l'activitat s'han pagat íntegrament i que la documentació original acreditativa del pagament efectuat està en les dependències d'aquesta, sense perjudici que la persona o entitat auditora, per a elaborar l'informe, hagen de comprovar l'existència dels documents acreditatius del pagament, d'acord amb l'Ordre EHA/1434/2007, esmentada en el punt 2.5.

La despesa de les quotes de Seguretat Social corresponents a 2021, però que calga presentar després de la data límit de presentació, s'acreditarà en aquesta data límit, que és la del 25 de gener de 2022, per a poder efectuar-ne el pagament, mitjançant un certificat emés pel representant legal de la UMH, amb l'excepció per a aquesta mena de despesa i sent suficient el certificat esmentat, fent ús de l'excepció habilitada per l'article 31.2 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.

El que es disposa en el paràgraf anterior s'entén sense perjudici que la UMH haurà d'aportar una justificació del pagament efectiu d'aquestes quotes que s'han d'ingressar a la Seguretat Social una vegada aquest s'haja efectuat, com a màxim el 5 d'abril de 2021, o, en cas contrari, s'incorrerà en causa de reintegrament, d'acord amb el que s'estableix en l'article 37.1.c de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions. De la correcta recepció i justificació d'aquest pagament, haurà d'incorporar-se'n una diligència en l'expedient que es tramite de l'ajuda.

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

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

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

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

2.3. Quan l'import de la despesa subvencionable supere les quanties establides per al contracte menor en la normativa bàsica de contractació del sector públic vigent, s'indicarà el tipus i la denominació del contracte administratiu, el codi de l'expedient de contractació, la descripció del procediment seguit (obert, restringit, negociat amb publicitat o sense, o el que corresponga) i la forma d'adjudicació (únic criteri el preu o diversos criteris). S'ha d'acompanyar d'una còpia completa de l'expedient del procediment de contractació seguit.



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

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

2.5. Informe fet per persona física o jurídica auditora de comptes inscrita en el Registre oficial d'auditors de comptes, en el qual s'han de detallar les comprovacions que s'han fet, i es faran constar tots aquells fets o excepcions que puguen suposar un incompliment per part de les entitats beneficiàries de la normativa aplicable o de les condicions imposades per a la percepció de la subvenció. La persona auditora de comptes que duga a terme la revisió del compte justificatiu s'haurà d'ajustar al que es disposa en l'Ordre EHA/1434/2007, de 17 de maig, per la qual s'aprova la norma d'actuació de la persona física o jurídica auditora de comptes en la realització dels treballs de revisió de comptes justificatius de subvencions, en l'àmbit del sector públic estatal, previstos en l'article 74 del Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.

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

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

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

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

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

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

La UMH haurà de mantindre a la disposició de l'AVI i de les autoritats de gestió, certificació i auditoria tots els documents justificatius relacionats amb les despeses i els pagaments objecte de l'ajuda durant un període de cinc anys.

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

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

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

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

### **Sisena. Pagament de l'ajuda, bestretes i garanties**

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

Sense perjudici del que s'ha dit, podrà anticipar-se el pagament de l'ajuda d'acord amb les condicions establides en l'article 171 de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions, i amb el que es preveu en l'article 44.13, lletra b, de la Llei 4/2020, de 30 de desembre, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2021, el qual estableix que podrà lliurar-se fins al 100 % del seu import una vegada concedida, amb l'exempció de l'obligació de prestar garantia d'acord amb l'article 44.16, lletra o, de l'esmentada Llei 4/2020.

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

### **Setena. Comissió de seguiment**

En el marc de l'objecte d'aquest conveni, es constituirà una comissió de seguiment formada per quatre membres: dues persones designades per l'AVI, una de les quals la persona que ocupe la seua secretaria general, que assumirà la presidència d'aquesta comissió, sense perjudici que la delegue, i que, a més, nomenarà l'altra persona en representació de l'AVI; i, per l'altra part, dues persones designades per la UMH.

Són funcions d'aquesta comissió:

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

La presidència de la comissió correspon a l'AVI a través de la seua secretaria general, sense perjudici de la seua delegació. La secretaria serà exercida per un dels representants de la UMH. Per invitació de la presidència, la comissió podrà estar assistida per persones expertes, amb veu però sense vot, que tinguen un perfil professional o competència tècnica, d'acord amb la matèria objecte de l'ajuda, a proposta de les parts.



Per al compliment de les seues funcions, la comissió es reunirà quadrimestralment, i almenys una vegada en sessió ordinària, i totes les vegades que ho sol·licite alguna de les parts en sessió extraordinària. Es considera constituïda aquesta comissió quan estiguen representades totes les parts i estiguen presents les persones que n'assumisquen la presidència i la secretaria.

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

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

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

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

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

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

#### **Huitena. Incompatibilitat amb altres ajudes**

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

#### **Novena. Alteració de les actuacions**

A petició de la UMH i amb l'informe favorable previ de la comissió de seguiment prevista en el conveni, l'AVI podrà autoritzar, mitjançant la corresponent resolució de la persona titular de la vicepresidència executiva de l'AVI, variacions superiors al 20 % entre els imports assignats a cada una de les despeses subvencionables recollides en l'annex tècnic, i, a aquest efecte, s'hi podrà afegir algun dels costos elegibles establits en la clàusula quarta i no fixats en l'annex esmentat, sempre que aquestes variacions no suposen un increment de l'import de la subvenció total prevista, ni s'altere l'objecte del projecte.

El termini màxim per a efectuar la sol·licitud de modificació serà el 30 de novembre de 2021.

S'autoritzen, sense necessitat de sol·licitar-ho ni de resolució expressa, modificacions en la distribució de les despeses subvencionables que figuren en l'annex tècnic que suposen variacions, per a cada cost subvencionable, de màxim el 20 % de l'import indicat en l'annex esmentat, i es pot, així mateix, afegir a aquest efecte algun dels costos elegibles establits en la clàusula quarta i no fixats en aquest annex, la despesa inicialment prevista dels quals és, per tant, de 0 (zero) euros. En aquest cas, l'import subvencionable del nou cost serà, com a màxim, igual al 10 % del total del pressupost del projecte indicat en l'annex.

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

Les compensacions indicades en aquesta clàusula hauran de detallar-se i justificar-se en la memòria tècnica prevista en la clàusula cinquena.

### **Desena. Actuacions de comprovació i control**

L'AVI comprovarà l'adequada justificació de la subvenció, la realització de l'activitat i el compliment de la finalitat que determinen la concessió.

La comprovació administrativa de la documentació aportada per a la justificació de l'ajuda, així com de l'efectiva realització material de l'activitat i compliment de la finalitat d'aquesta, es durà a terme en els termes establits en el pla general de control que haurà de ser aprovat per l'òrgan concedent amb caràcter previ a la seua execució, segons el que s'estableix en l'article 169 de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions. El percentatge mínim d'ajuda que s'ha de controlar no pot ser inferior al 25 % del crèdit total pagat en cadascun dels programes convocats.

El pla general de control de subvencions serà publicat en el portal de transparència de l'AVI en l'adreça [https://innoavi.es/es/grupos/contractes\\_convenis\\_i\\_subvencions/archivos/](https://innoavi.es/es/grupos/contractes_convenis_i_subvencions/archivos/).

La UMH estarà sotmesa a les actuacions de comprovació, verificació i control que haja d'efectuar l'AVI, així com els òrgans competents de la Generalitat, de l'Administració general de l'Estat i de la Unió Europea en l'exercici de les atribucions de verificació i control de les operacions cofinançades pel FEDER, i al que s'establisca en la normativa relativa a la gestió de les ajudes i en qualsevol altra normativa aplicable.

### **Onzena. Minoració, revocació i reintegrament**

D'acord amb el que es disposa en l'article 37.2 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, quan el compliment de l'entitat beneficiària s'aproxime significativament al compliment total i aquesta acredite una actuació inequívocament tendent a satisfer els seus compromisos, es minorarà o, si escau, es reintegrarà la quantitat corresponent. A aquest efecte, es tindran en compte les instruccions dictades pel vicepresident executiu de l'AVI en què es recullen els criteris de minoració proporcional que resulten aplicables.

En el cas que es produïska un incompliment total o parcial però que no s'aproxime de manera significativa al compliment total en la forma recollida en el paràgraf anterior, així com en el cas de l'obtenció concurrent d'altres ajudes i subvencions per a l'execució de les actuacions previstes en aquest conveni, serà procedent la revocació total de l'ajuda, i, si és el cas, la tramitació de l'oportú reintegrament, prèvia audiència a la persona interessada.

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

### **Dotzena. Compatibilitat amb la normativa europea sobre ajudes públiques**

D'acord amb l'article 7.4 del Decret 128/2017, de 29 de setembre, del Consell, pel qual es regula el procediment de notificació i comunicació a la Comissió Europea dels projectes de la Generalitat dirigits a establir, concedir o modificar ajudes públiques, i de conformitat amb el que es disposa en l'apartat 2.1.1 de la Comunicació de la Comissió sobre el Marc sobre ajudes estatals de recerca i desenvolupament i innovació (2014/C 198/01), no s'aplicarà el que s'estableix en l'article 107.1 del Tractat de funcionament de la Unió Europea i, per tant, no tindran la consideració

d'ajudes estatals les ajudes previstes en aquest conveni, ja que s'atorguen a un organisme de recerca per a la realització d'activitats no econòmiques, definit segons l'apartat 1.3, epígraf 15, lletra ee, i l'apartat 2, epígraf 19, de la comunicació esmentada, i, per tant, no estan subjectes a l'obligació de notificació prèvia a la Comissió de la Unió Europea.

En tot cas, l'entitat queda obligada a destinar l'ajuda rebuda a usos relacionats exclusivament amb activitats no econòmiques, i queden excloses de l'objecte de la subvenció la prestació de serveis d'R+D i l'R+D realitzada per compte d'empreses, i qualssevol altres activitats de naturalesa econòmica que impliquen l'oferta de béns o serveis en el mercat o que suposen un avantatge per a una determinada empresa.

### **Tretzena. Subcontractació**

No és possible la subcontractació.

### **Catorzena. Difusió i publicitat**

Les parts entenen que la divulgació pública d'aquest conveni n'és un element essencial, per això, en tot el que es refereix a la comunicació externa del programa, l'AVI i la UMH hauran d'estar coordinades en tot moment.

La UMH haurà d'incorporar en totes les actuacions de comunicació, difusió i publicitat de l'actuació objecte d'aquest conveni:

- el logotip de l'AVI, així com l'emblema de la Unió Europea seguint les característiques tècniques que recullen el capítol II i l'annex II del Reglament d'execució (UE) núm. 821/2014, de 24 de juliol,
- la referència al fet que l'actuació subvencionada s'ha desenvolupat amb una ajuda FEDER, amb el text següent: "Projecte cofinançat per la Unió Europea a través del Programa operatiu del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) de la Comunitat Valenciana 2014-2020".

Tot això segons les especificacions detallades en la web de l'AVI, <http://innoavi.es/actuaciones-proyectos/>.

Les mesures d'informació i comunicació que ha d'adoptar la UMH per a l'adequada publicitat del finançament dels projectes són les següents:

- Indicar en els contractes laborals i de serveis, les portades de documents, les pantalles de presentació de pàgines web, els informes de resultats i conclusions, les comunicacions, les fotografies d'esdeveniments i certàmens, les publicacions, les ponències, el material promocional i les activitats de difusió del projecte en qualsevol mitjà que l'actuació ha sigut finançada per l'AVI i la Unió Europea a través del FEDER.

- Col·locar un cartell amb informació sobre el projecte (d'una grandària mínima d'A3), en el qual es faça esment de l'ajuda financera de l'AVI i la Unió Europea a través del FEDER, en un lloc visible per al públic.

- Quan l'ajuda es concedisca als organismes de recerca per a realitzar activitats no econòmiques i els resultats no siguin susceptibles de protecció de drets de propietat industrial o intel·lectual, les entitats beneficiàries hauran de publicar una versió digital de les publicacions que resulten de les actuacions finançades en accés obert, amb esment del suport financer de l'AVI i la Unió Europea a través del FEDER, sense perjudici dels acords de transferència a tercers dels drets sobre les publicacions, seguint el que es disposa en l'article 37 de la Llei 14/2011, d'1 de juny, de la ciència, la tecnologia i la innovació.

Els materials de difusió dels resultats de l'actuació han d'evitar qualsevol imatge discriminatòria de la dona i fomentar la igualtat i la pluralitat de rols. Així mateix, s'haurà d'evitar l'ús d'un llenguatge sexista.

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

### **Quinzena. Comunicacions electròniques**

La UMH haurà de presentar la documentació relativa a qualsevol tràmit corresponent a aquest conveni usant els mitjans electrònics establits per l'AVI a través de la plataforma d'aportació de documentació situada en l'enllaç següent, i haurà d'indicar el número d'expedient INNCON/2021/07 [https://www.gva.es/va/inicio/procedimientos?id\\_proc=20704&version=amp](https://www.gva.es/va/inicio/procedimientos?id_proc=20704&version=amp)

Així mateix, les comunicacions que l'AVI faça a la UMH, seran a través de la carpeta ciutadana del punt d'accés general de la Generalitat Valenciana en l'adreça web <https://www.tramita.gva.es/cdc/aplicacio/inicia.html?idioma=va> i es dirigiran a la vicerectora de Transferència i Intercanvi de Coneixement, María José López Sánchez, i a l'adreça electrònica [notificaciones.sede@umh.es](mailto:notificaciones.sede@umh.es).

### **Setzena. Independència**

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

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

### **Dessetena. Protecció de dades de caràcter personal**

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

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

### **Dihuitena. Registre**

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

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

La UMH accepta ser inclosa en la llista d'operacions que es publica en el portal de la Direcció General de Fons Comunitaris del Ministeri d'Hisenda, amb el contingut previst en l'apartat 1 de l'annex XII i l'article 115.2 del Reglament (UE) núm. 1303/2013, del Parlament Europeu i del Consell, de 17 de desembre de 2013, que es pot consultar en l'adreça web <https://www.dgfc.sepg.hacienda.gob.es/sitios/dgfc/ca-ES/lofeder1420/porfeder/paginas/inicio.aspx>

### Denovena. Legislació aplicable

- a) Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, i Reglament de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.
- b) Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'hisenda pública, del sector públic instrumental i de subvencions.
- c) Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques.
- d) Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics; Reial decret 1671/2009, de 6 de novembre, pel qual es desplega parcialment la Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics en aquells aspectes que es mantinguen vigents d'acord amb el que s'estableix en la disposició final setena, en relació amb la disposició derogatòria 2.b i g, les dues de la Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques, i el Decret 220/2014, de 12 de desembre, del Consell, pel qual s'aprova el Reglament d'administració electrònica de la Comunitat Valenciana.
- e) Llei 2/2015, de 2 d'abril, de la Generalitat, de transparència, bon govern i participació ciutadana de la Comunitat Valenciana
- f) Comunicació de la Comissió relativa al concepte d'ajuda estatal d'acord amb el que es disposa en l'article 107, apartat 1, del Tractat de funcionament de la Unió Europea (DO C 262/1 de 19.7.2016).
- g) Ordre EHA/1434/2007, de 17 de maig, per la qual s'aprova la norma d'actuació dels treballs de revisió de comptes justificatius de subvencions en l'àmbit del sector públic estatal.
- h) Llei 40/2015, d'1 d'octubre, de règim jurídic del sector públic.
- i) Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriba la Generalitat i el seu registre.
- j) Reglament (UE) núm. 1303/2013, del Parlament Europeu i del Consell, de 17 de desembre, pel qual s'estableixen disposicions comunes relatives al Fons Europeu de Desenvolupament Regional, al Fons Social Europeu, al Fons de Cohesió, al Fons Europeu Agrícola de Desenvolupament Rural i al Fons Europeu Marítim i de la Pesca, i pel qual s'estableixen disposicions generals relatives al Fons Europeu de Desenvolupament Regional, al Fons Social Europeu, al Fons de Cohesió i al Fons Europeu Marítim i de la Pesca, i es deroga el Reglament (CE) núm. 1083/2006 del Consell.
- k) Reglament delegat (UE) núm. 480/2014 de la Comissió, de 3 de març de 2014, que complementa el Reglament (UE) núm. 1303/2013 del Parlament Europeu i del Consell.
- l) Reglament (UE) núm.1301/2013 del Parlament Europeu i del Consell, de 17 de desembre de 2013, sobre el Fons Europeu de Desenvolupament Regional i sobre les disposicions específiques relatives a l'objectiu d'inversió en creixement i ocupació i pel qual es deroga el Reglament (CE) núm. 1080/2006.
- m) Reglament d'execució (UE) núm. 821/2014 de la Comissió, de 28 de juliol de 2014, pel qual s'estableixen disposicions d'aplicació del Reglament (UE) núm. 1301/2013, del Parlament Europeu i del Consell, pel que fa a les modalitats concretes de transferència i gestió de les contribucions del programa, la presentació d'informació sobre els instruments financers, les característiques tècniques de les mesures d'informació i comunicació de les operacions, i el sistema per al registre i l'emmagatzematge de dades.
- n) Qualsevol altra derivada de la normativa estatal i comunitària que siga aplicable directament.

### Vintena. Eficàcia i termini de vigència

Aquest conveni produirà efectes establits des del dia en què estiga signat per les dues parts i la seua duració s'estendrà fins al 31 de desembre de 2021, sense perjudici que el període elegible de les despeses subvencionables siga des de l'1 de gener de 2021, d'acord amb el que es disposa en la clàusula quarta, i que la justificació puga realitzar-se dins del termini establert en la clàusula cinquena.

### Vint-i-unena. Rescissió

Aquest conveni podrà resoldre's per les causes següents:

- a) L'acord unànim de les parts signants.
- b) L'incompliment de les obligacions i compromisos assumits per alguna de les parts signants, així com qualssevol incompliments de la normativa en matèria de subvencions públiques.
- c) Per decisió judicial declaratòria de la nul·litat del conveni.
- d) Per qualsevol altra causa diferent de les anteriors prevista en el conveni o en altres lleis.

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

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

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

### Vint-i-tresena. Jurisdicció

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

I per deixar-ne constància als efectes oportuns, i en prova de conformitat, les parts signen aquest conveni amb signatura electrònica certificada.

Vicepresident executiu de l'Agència  
Valenciana de la Innovació

Rector de la Universitat Miguel Hernández  
d'Elx

JUAN  
JOSE|  
RUIZ|  
MARTINEZ

Firmado  
digitalmente por  
JUAN JOSE|RUIZ|  
MARTINEZ  
Fecha:  
2021.10.14  
16:51:42 +02'00'

Andrés García Reche

Juan José Ruiz Martínez



## Annex tècnic

### Estructura organitzativa i de coordinació de desenvolupament de les actuacions previstes

iN.Pulse és la UCIE de l'IN. La seua estructura organitzativa (vegeu la il·lustració adjunta) s'ha integrat en l'IN dins del Programa d'innovació global de l'IN coordinat per Santiago Canals. En el si d'aquest programa, iN.Pulse identificarà els projectes i idees amb més potencial de transferència.



José Manuel del Río és el director d'iN.Pulse. Les seues responsabilitats són:

- Informar periòdicament Santiago Canals i, per extensió, l'AVI de les actuacions de la unitat.
- Planificar, coordinar i realitzar les activitats de la unitat descrites en aquest annex. Especial rellevància suposen les activitats de difusió i transferència cap al teixit empresarial.

La resta de l'equip està format per Virtudes García, Bibian García i Andrés Giner. Les seues responsabilitats juntament amb el director són:

- Donar suport als investigadors dels projectes de transferència seleccionats durant l'execució d'aquests i en la seua relació amb empreses interessades.
- Realització de les tasques assignades pel director de la unitat dins de l'abast definit en aquest annex.
- Monitoratge de l'avanç dels projectes de recerca de l'IN per a identificar potencials futurs projectes de transferència per a la unitat.
- Identificació i gestió de resultats protegibles.
- Ampliació de l'oferta tecnològica de l'IN.
- Implementació d'accions estimuladores internes dirigides a fomentar la cultura de transferència.

iN.Pulse disposa exclusivament del pressupost assignat per l'AVI segons es regula en aquest conveni.

### Actuacions d'innovació

A continuació s'exposen els projectes que s'executaran durant 2021, les activitats previstes, objectius perseguits, resultats esperats i els investigadors i centres implicats.

#### Projecte 1. Exitus

##### Oportunitat del projecte

El càncer es pot considerar un dels reptes més grans de la medicina actual. Mentre que el tractament per a certs tipus de càncer està millorant, és obvi que quan falla, els pacients s'enfronten a un procés de decaïment gradual del seu estat de salut cap a la mort. Quan la curació no té èxit, el fet de cuidar es torna essencial. I encara que a vegades hi haja certs signes i símptomes molt clars que ens confirmen la situació del pacient unes quantes hores abans de morir, en molts casos la situació no és tan clara, i menys en setmanes o dies previs. La dilatada pràctica clínica de metges i infermeres proporcionen un bon saber sobre el que els pacients necessiten. No obstant això, l'"ull clínic" és sovint intuïtiu (difícil de transmetre, contrastar i entrenar) i a vegades conflictiu, amb més d'una solució possible i sense instruments per a prendre una decisió clara. En l'era de lles dades massives (*big data*), i davant de les innovacions tecnològiques disponibles, el potencial és enorme per a coordinar aquestes disciplines aparentment disperses d'una manera fructífera.

L'estat de la tècnica actual permet la possibilitat de trobar un mecanisme per a mesurar amb precisió, alt rendiment i de manera totalment no invasiva el pacient terminal (signes i canvis fisiològics) i el seu ambient per a comprendre el procés d'empijorament, i poder millorar substancialment la pràctica clínica: diagnòstic, pronòstic, tractament, les cures en general i les cures pal·liatives en particular.

De fet, ja s'han aconseguit els avanços següents en aquesta línia gràcies a projectes anteriors finançats per l'AVI:

- S'han monitorat i analitzat les dades procedents de pacients humans en entorn real (hospitalitzats).
- S'ha aconseguit identificar marcadors a partir de les dades de pacients usant mètodes d'aprenentatge automàtic i s'ha definit el sistema d'alerta associat perquè pugui ser utilitzat en planta, aspecte que defineix una nova etapa en el càncer estadi IV – final de vida: La situació d'últims dies (3 dies abans de morir).

#### Justificació de la necessitat

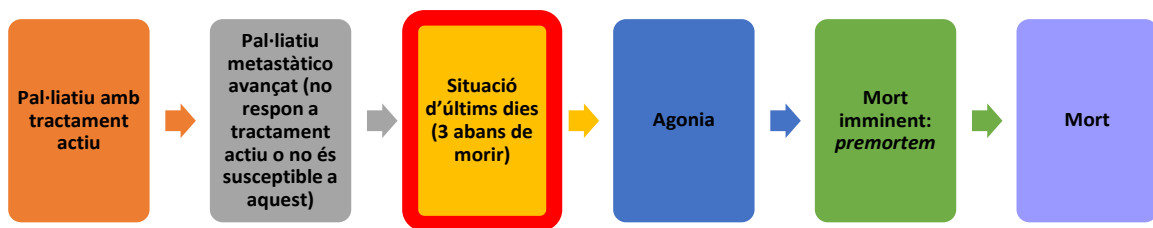
Fins ara les etapes identificades i establides en el càncer estadi IV – final de vida eren:



L'estat de la tècnica permet, mitjançant algorismes d'intel·ligència artificial, esclarir el contínuum existent en l'evolució de la trajectòria de la malaltia oncològica metastàtica, és a dir, en el càncer avançat (estadi IV), amb la qual cosa s'estableix una nova etapa en la fase final prèvia a la situació *premortem*.

#### Novetat i impacte

Ara, es pot incloure en el protocol mèdic una nova etapa identificada i establida en el càncer estadi IV - final de vida:



És *de facto* la identificació objectiva de la situació d'"últims dies" d'un pacient oncològic pal·liatiu amb càncer en estadi IV avançat. Això suposa l'establiment d'un punt d'inflexió en la fase final de vida en el cicle vital, i els professionals poden:

- Canviar el pla terapèutic: passar de curar a pal·liar amb menys incertesa i més precisió (evitar tractaments innecessaris).

- Intensificar les cures pal·liatives: confort del pacient, preparació dels familiars per al dol; en cas que es requerisca més control dels signes i símptomes del pacient, prendre més fàcilment la decisió d'iniciar una sedació.
- Oferir al pacient i a la seua família la possibilitat de morir al seu domicili.
- Millorar la qualitat de vida en els últims dies de vida.

### Descripció de les activitats que s'han de desenvolupar

Les activitats que cal dur a terme en el projecte són:

- T1. Pilot. S'ampliaran els centres sanitaris per al monitoratge de pacients (passem a estudi multicèntric i recollida de dades en entorn real (hospitalització). En concret s'incorporaran els hospitals següents:
  - Unitat de Cures Pal·liatives de l'Hospital d'atenció a pacients crònics i llarga estada (HACLE) de Sant Vicent del Raspeig.
  - Unitat d'Oncologia Mèdica de l'Hospital General Universitari d'Elda.

Això suposarà:

- Més grandària mostral de pacients
- Més robustesa estadística
- Facilitat de generalització de les troballes
- Optar per la modalitat acceptada en l'àmbit científic per a avaluar una nova tecnologia de manera més eficient

En aquests nous centres es realitzarà el desplegament de les polseres de monitoratge necessàries per a dur a terme la recollida de dades, així com els formularis corresponents. Aquest desplegament anirà associat a la formació necessària per a seguir el protocol ja establert a l'Hospital Vega Baja.

Per a fer-ho, cal l'adquisició de polseres de monitoratge addicionals.

- T2. Millora. Durant l'any es continuarà monitorant la informació de tots els hospitals i millorant la capacitat predictiva del sistema Exitus.

### Resultats esperats

Es pretén passar el sistema EXITUS actualment en TRL5 (components validats en entorn rellevant, nivell laboratori) a TRL6 (components validats en entorn rellevant, nivell escala pilot), ja que ha sigut validat a xicoteta escala en nous hospitals.

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Informe del pilot
- H2 (associat a T2): Nova versió dels algorismes del sistema EXITUS

### Cronograma

Exitus - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Pilot.												H1
T2. Millora.												H2

## **Projecte 2. Glioblastoma Multifforme (GBM)**

### Oportunitat del projecte

El glioblastoma multiforme (GB) es considera la forma més freqüent i agressiva de càncer cerebral, que representa el 15,4 % de tots els tumors cerebrals primaris amb una taxa de supervivència de 14-15 mesos. El fet que les cèl·lules mare de glioma resisteixen els tractaments convencionals augmenten la necessitat urgent d'abordar noves teràpies de tractament per a GB.

### Justificació de la necessitat

En el treball previ experimental s'ha identificat una molècula que bloqueja la interacció de contacte intercel·lular entre les cèl·lules del GBM i els pericits. Els pericits són cèl·lules perivasculars que controlen la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica i el sistema immune en el sistema nerviós central. Aquesta interacció és necessària per a condicionar la resposta immunitària contra el GBM.

Publicacions en què es demostra la necessitat d'una interacció de contacte cèl·lula-cèl·lula entre el GBM i els pericits perquè es produïska el condicionament de la resposta immune contra el tumor:

- Caspani, E. M.; P. H. Crossley; C. Redondo-García; S. Martínez. Glioblastoma: A pathogenic crosstalk between tumor cells and pericytes. *PLoS ONE*. 9-7, 17/07/2014.
- Valdor, R.; García-Bernal, D.; Bueno, C.; Ródenas, M.; Moraleda, J. M.; Martínez, S. (2017). Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells. *Oncotarget* 8(40):68614-68626
- Valdor, R.; García-Bernal, D.; Riquelme, D.; Martínez, C. M.; Moraleda, J. M.; Cuervo, A. M.; Macian, F.; Martínez, S. (2019). Glioblastoma ablates pericytes antitumor immune function through aberrant up-regulation of chaperone-mediated autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116:20655-20665.

En el treball de Caspani *et al.* (2014) es demostra que el bloqueig de Cdc42 (que pertany a la família de les Rho GTPases) per secramina inhibeix la interacció cel·lular entre GBM i els pericits, mecanisme cel·lular que explica la cooptació vascular peritumoral del GBM.

"Reducing Cdc42 in tumor cells, using either siRNA (iCdc42) or the specific Cdc42-inhibitor Secramine-A, results in shortened extensions to vessels and in reduced angle of vessel bending in brain slices. Secramine-A also decreases the likelihood of a bend occurring where a tumor cell is attached to a blood vessel".

Els efectes inespecífics de la secramina administrada de manera sistèmica (Surviladze *et al.*, 2010) fan que no se'n considere l'ús farmacològic com a inhibidor de la GTPasa-Cdc42. Per tant, seria interessant buscar alternatives per al tractament dirigit al nínxol peritumoral amb secramina-a, especialment a les cèl·lules del GBM i els pericits.

### Novetat i impacte

La novetat del projecte consisteix a desenvolupar vectors moleculars biodegradables que fixen secramina-A i la vehiculen de manera selectiva al tumor.

Això és en si mateix un nou tractament contra el GBM, patentant l'ús de Secramina com a vector molecular d'alliberament selectiu.

### Descripció de les activitats que s'han de desenvolupar

Les activitats que cal dur a terme en el projecte són:

- T1. Desenvolupament de molècula transportadora. Coneixent les propietats químiques de la secramina-A es buscaran molècules biodegradables que servisquen de suport per al seu transport i alliberament local selectiu en el parènquima cerebral. Aquesta tasca principal es divideix en les següents tasques secundàries:
  - Síntesi de nanopartícules i experiments per a la incorporació de molècules directores i incorporació de l'agent terapèutic: Secramina-A.
  - Caracterització dels lligands orgànics per ressonància magnètica nuclear (1h-nmr, 13c-nmr) i espectrometria de masses (uplc-ms/ms).

- Caracterització dels materials per difracció de raigs X en pols, ressonància magnètica nuclear (29si-mas-nmr), adsorció-desorció de nitrogen (bet-bjh i kjs) i espectroscòpia d'acoblament inductiu.
- Validació de l'alliberament d'agents terapèutics al medi fisiològic simulat per cromatografia líquida d'alt rendiment (hplc).
- T2. Desenvolupament del model terapèutic. Aquesta tasca principal es divideix en les següents tasques secundàries:
  - Demostració en models cel·lulars *in vitro* i *in vivo* (xenotrasplantaments) la viabilitat del tractament. Detecció de potencials efectes adversos.
  - Models cel·lulars i tumorals validats per a obtenir resultats vàlids i rellevants clínicament. Obtenció de valors estadístics demostratius.
  - Estudi de via d'administració idònia i dosi.
  - Vies acceptades i segures en teràpia clínica.
  - Estudi de patentabilitat i sol·licitud de patent.

### Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en laboratori) a un TRL5 (components validats en entorn rellevant, nivell laboratori).

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Informe de disseny i validació de la molècula transportadora: molècules directores i lligands, capacitat de fixació i concentració del lligand actiu, capacitat i propietats d'eliminació del lligand, bioseguretat i permeabilitat *in vitro*.
- H2 (associat a T2): Informe de disseny i validació del model terapèutic: eficàcia d'eliminació de cèl·lules tumorals *in vitro* i *in vivo*, efectes *in vivo* per via intravenosa i/o intratecal i/o intratumoral, bioseguretat (efectes adversos a curt i llarg termini) i sol·licitud de patent.

### Cronograma

Glioblastoma Multiforme - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Desenvolupament de molècula transportadora.									H1			
T2. Disseny del procediment d'adm.												H2

## **Projecte 3. Kit de diagnòstic de l'Alzheimer**

### Oportunitat del projecte

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la forma més comuna de demència senil i es caracteritza per la presència de depòsits proteïnacs cerebrals, les plaques amiloides extracel·lulars i cabdells neurofibril·lars intracel·lulars. Els cabdells neurofibril·lars de la proteïna citoesquelètica tau anormalment hiperfosforilada (P-tau) es donen en altres patologies, denominades en conjunt taupaties; però l'MA és l'única taupatia que cursa amb depòsits fibril·lars amiloides, plaques, constituïts principalment pel  $\beta$ -amiloide o A $\beta$ . L'A $\beta$  és així la proteïna més específicament relacionada amb l'MA. L'A $\beta$  és un pèptid de 40-42 aminoàcids producte del processament proteolític de la proteïna de transmembrana coneguda com a precursora de la proteïna amiloide (APP), glicoproteïna d'uns 700 aminoàcids. Especialment la forma A $\beta$ 42 (de 42 aminoàcids) és comunament acceptat que constitueix el determinant de la neurotoxicitat en l'MA. És important assenyalar que l'APP és normalment processat per diferents vies que coexisteixen en condicions fisiològiques normals. El processament denominat amiloïdogènic rendiria, a més de l'A $\beta$ , un llarg fragment extracel·lular anomenat sAPP $\beta$ . El no amiloïdogènic —que no rendeix A $\beta$ — genera també un fragment soluble llarg denominat sAPP $\alpha$ .

La determinació de tau i P-tau en el líquid cefalorraquidi (LCR) s'ha mostrat amb potencial diagnòstic de l'MA però presenta falta d'especificitat davant d'altres taupaties i desordres neurològics. Per això s'han desenvolupat molts estudis sobre la determinació d'A $\beta$ 42 com a marcador diagnòstic més específic. Quant a l'A $\beta$ 42 com a biomarcador, es dona la paradoxa que el que hi ha en l'LCR d'MA és una disminució en els

seus valors. Això, s'assumeix, seria el resultat de dos efectes contraposats: i) hi ha un augment de la producció d'A $\beta$  en el cervell, ii) l'A $\beta$  cerebral produït en excés al seu torn promou augment de fibril·lació, formació de plaques i queda segregat en aquestes plaques amiloïdes. D'aquesta manera la quantitat d'A $\beta$  que arriba a l'LCR resulta ser inferior a la que es troba en subjectes sense plaques, és a dir, sense MA. Per això es fa difícil que l'A $\beta$  en l'LCR pugui ser considerat un marcador primerenc o de progressió, i nous biomarcadors es fan necessaris.

### Justificació de la necessitat

Durant l'any 2020, i finançat per l'AVI, es va desenvolupar un nou marcador diagnòstic per a la malaltia d'Alzheimer (MA). Es va demostrar, en una mostra xicoteta i en extractes de cervell de subjectes amb MA, una glicosilació alterada de la proteïna APP (precursor de la proteïna amiloide). Del processament proteolític d'APP s'origina el  $\beta$ -amiloide o A $\beta$ , efector de l'MA. En concret s'han determinat diferències en la glicosilació dels fragments alternatius sAPP $\beta$  (fragment, juntament amb A $\beta$ , del processament amiloïdogènic) i sAPP $\alpha$  (no amiloïdogènic), la qual cosa demostra que certes glicofomes d'APP són processades preferencialment per la via amiloïdogènica, mentre que d'altres ho són per la via no amiloïdogènica. A més, es va demostrar un canvi en el patró de glicosilació de la sAPP $\alpha$  en subjectes amb MA, comparat amb controls; això indica una glicosilació d'APP alterada en el cervell de subjectes amb MA que afecta principalment les glicofomes processades per la via no amiloïdogènica. S'ha corroborat que aquests canvis són detectables també en el líquid cefalorraquidi (LCR), i s'ha demostrat la relació amb el procés patològic en un model cel·lular de l'MA.

De les recerques de l'equip de l'IN emergeix la lectina PHA com l'eina més útil per a discriminar entre sAPP $\alpha$  i sAPP $\beta$ , i entre les seues glicofomes patològiques. La lectina seleccionada és particularment eficient en la discriminació de la glicosilació entre sAPP $\beta$  i sAPP $\alpha$ , i també en la glicosilació anòmala de sAPP $\alpha$  en cervell i LCR d'MA. Per a la seua aplicabilitat clínica cal passar d'assajos d'incubació amb la lectina immobilitzada (*lectin binding*), resoltos mitjançant electroforesi/*western blotting* (transferència Western) a kits de desenvolupament més fàcil i reproduïble en un laboratori clínic.

El següent pas raonable per a una possible transferència cap a la indústria és el desenvolupament d'un kit d'aplicabilitat en laboratoris clínics, de manera semblant a un kit ELISA.

### Novetat i impacte

Es planteja desenvolupar un nou protocol d'anàlisi a mitjà camí entre l'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) i l'ELLA (*enzyme-linked lectin assay*) tant per a sAPP $\alpha$  com per a sAPP $\beta$ . Aquesta aproximació gira al voltant de la lectina PHA i planteja estratègies que es poden combinar. Tot això, amb l'ànim de detectar canvis primerencs en la glicosilació d'APP en l'LCR d'MA que constituïsquen la base d'un biomarcador primerenc per a l'MA.

Tot i que actualment hi ha biomarcadors en l'LCR amb valor diagnòstic per a l'MA, aquests manquen d'especificitat suficient enfront d'altres patologies i el seu valor com a marcador primerenc és qüestionable, més, si de cas, respecte al pronòstic i el seguiment de teràpies. Els nous biomarcadors proposats aï ofereixen altes expectatives com a marcadors primerencs de l'MA, ja que podrien ser indicatius de desequilibris en el processament d'APP, fenomen que s'entén que ocorre una o dues dècades abans de l'aparició clínica de l'MA.

### Descripció de les activitats que s'han de desenvolupar

L'objectiu final serà el desenvolupament d'un kit ELISA per a glicofomes de sAPP $\alpha$  i sAPP $\beta$ , basat en anticossos específics contra cada fragment d'APP i en la lectina PHA (lectina de *Phaseolus vulgaris*), per a la seua aplicabilitat en laboratori clínic.

El problema de combinar en la mateixa plataforma (placa ELISA) anticossos i lectines és que els mateixos anticossos són glicoproteïnes i, per tant, també serien reconeixibles per la lectina i interaccionarien. Per a circumval·lar aquest problema potencial es dissenyen dues aproximacions metodològiques per a la seua aplicabilitat per separat o conjunta. Així, les tasques que cal realitzar en el projecte són:

- T1. Adaptació al protocol, combinant lectines i anticossos que són glicoproteïnes. Es pretén previndre/eliminar qualsevol potencial senyal inespecífic de la interacció lectina-anticòs (sense mediar APP) en placa ELISA, mitjançant anàlisi de la capacitat d'interacció (reconeixement dels seus sucres)



dels anticossos anti-sAPP $\alpha$  i sAPP $\beta$  (IBL International) amb la lectina soluble PHA (Vector Lab.). Com que s'estima que hi haurà un cert senyal (reconeixement dels anticossos per PHA), s'intentarà reduir la interacció lectina-anticòs mitjançant oxidació dels sucres presents en els anticossos, amb el control que aquest tractament no afecta el reconeixement específic que es persegueix APP-anticòs. Es descarta usar com a agent bloquejant de l'ELISA albúmina o un altre compost també portador de sucres; s'usarà povidona. Aquesta aproximació permetria incubació en placa ELISA (després de pretractament anticòs i ús d'agent bloquejant sense interferència), amb l'anticòs fixat, de la mostra d'LCR. Després d'interacció anticòs-APP, segona incubació amb lectina soluble marcada per al seu report quantitatiu.

- T2. Assaig directe, en forma soluble de les APP presents en l'LCR amb lectina soluble (marcada). Com que PHA té especificitat per complexos de galactosa bi- o tri-antenaris amb unions de N-acetilglucosamina i manosa, s'assajaran manosa i galactosa per a bloquejar la lectina emprada en excés en dissolució (i prevenint desplaçaments d'interacció amb l'APP). Després dels dos passos d'incubació en forma soluble (i: APP-lectina i ii: excés de lectina amb sucre específic), la dissolució d'LCR contingut l'APP ja unida a la lectina s'incubarà en placa ELISA amb l'anticòs primari lligat, tant per a sAPP $\alpha$  com per a sAPP $\beta$  (per separat). S'espera que la lectina bloquejada amb sucre (manosa o galactosa) no interaccionarà amb l'anticòs, i s'eliminarà després de la llavada. Es reportaran els nivells mitjançant la lectina marcada si es reté per interacció amb APP.
- T3. Combinació. Es combinaran les dues aproximacions: pretractament anticossos per a eliminar capacitat d'interacció amb lectines i assaig en dissolució APP amb lectina (i bloqueig d'aquesta). Per a comprovar que l'aproximació és la més adequada es planteja usar medis de cultius de cèl·lules que sobreexpressen APP (tractades i sense tractar amb A $\beta$  per a modelar la situació MA).
- T4: assaig de mostres, d'LCR MA (amb biomarcadors biològics A $\beta$ 42, tau, P-tau) i controls, assajos també en mostres de pacients MA prodròmic (fases primerenques) i grups amb altres tipus de demència.

### Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL5 actual (components validats en entorn rellevant per a la seua aplicabilitat diagnòstica, l'LCR) a un TRL6 (components validats en el laboratori de recerca, però mitjançant un kit-prototip d'aplicabilitat en un laboratori clínic).

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Informe de resultats assaig bloqueig interacció lectina-anticòs
- H2 (associat a T2): Informe de resultats assaig interacció APP-lectina PHA i bloqueig excés lectina
- H3 (associat a T3 i T4): Informe de resultats elecció del prototip final i validació dels resultats sobre mostres clíniques (LCR d'MA)

### Cronograma

Kit de diagnòstic de l'Alzheimer - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Adaptació al protocol							H1					
T2. Assaig directe							H2					
T3. Combinació												
T4. Assaig de mostres												H3

## Projecte 4. Calçat esportiu amb amortiment viscoelàstic

### Oportunitat del projecte

En els éssers humans en posició erecta estàtica s'està transmetent una alta càrrega mecànica als peus que canvia quan s'inicia el moviment actiu (marxa, carrera). El sistema esquelètic és l'estructura principal que resisteix i transmet aquesta càrrega mecànica. Els teixits blans, com la pell, el greix i els músculs subjacents, actuen com una interfície d'amortiment per a la transferència de càrrega als ossos, que pot arribar a danyar aquests teixits blans. La cama i els ossos del seu esquelet formen una cadena cinemàtica tancada, que determina la força que es transmet a les diferents parts de l'extremitat. En el genoll o el turmell, un canvi xicotet en la cinemàtica de la marxa (p. ex., l'angle de flexió) pot tindre un efecte significatiu en la magnitud de les forces que actuen sobre les articulacions. Quan aquestes són excessivament altes donen lloc a l'aparició de molèsties. La pressió és una força que actua perpendicular a la superfície articular, mentre que el cisallament (*shear*) és aquella que actua paral·lela o tangencialment a la superfície, i que causa fricció. Ambdues forces són factors importants en els efectes de la càrrega mecànica sobre la integritat osteoarticular i el confort durant el moviment.

Els estudis de la cinemàtica de la marxa en humans han demostrat que el peu està sotmés durant el moviment a forces variables en el temps, que inclouen compressió vertical, cisallament anteroposterior i cisallament medial-lateral. Les conseqüències de la càrrega mecànica no són degudes simplement a la força, sinó a la relació entre la força i l'àrea de la superfície sobre la qual aquesta actua. En algunes parts del cos humà, com el taló o el turmell, les prominències òssies estan cobertes per una capa de teixit relativament prima. Quan aquestes estructures exerceixen de superfícies de suport, l'anomenada "intensitat de força" o tensió i deformació que hi actua és alta. Per això, és principalment en aquestes on s'observen més sovint danys tissulars i sensacions de molèstia i dolor causades per la càrrega mecànica.

En els llocs del cos humà en què les càrregues mecàniques sobre os, el teixit muscular o altres teixits són importants, es troba el líquid sinovial, que lubrica les articulacions i absorbeix el xoc en aquestes. El líquid sinovial plena la cavitat articular i cobreix l'interior de la càpsula i el cartílag. També es troba omplint xicotetes bosses, distribuïdes en els punts de fricció o estrés entre els tendons, els músculs o la pell i les prominències òssies. Aquestes bosses funcionen de dues maneres: lubricant punts de fricció i dissipant la força distribuint-la a través d'un medi fluid, la qual cosa distribueix homogèniament la pressió en la superfície de contacte. La majoria de les innovacions desenvolupades per a l'amortiment de les forces mecàniques se centren en la reducció de la pressió en la interfície de contacte, encara que més recentment s'han desenvolupat dispositius per a reduir les forces que actuen paral·leles o tangencials a la superfície, reduint la fricció i el cisallament. Aquests dispositius s'han aplicat a seients, llits i en superfícies de suport corporal de dispositius mèdics.

El líquid sinovial que ompli les articulacions i les bosses es comporta com un material viscoelàstic amb propietats reològiques molt particulars a causa de la seua composició química. El principal component químic del líquid sinovial és l'àcid hialurònic (HA, hialuronà), un complex glicosaminoglicà compost per unitats repetides de disacàrid que formen un polímer lineal en solució aquosa. L'HA d'alt pes molecular forma xarxes moleculars complexes a causa de les interaccions estèriques i l'associació entre i dins de les molècules individuals. Aquestes xarxes exhibeixen propietats diferents de les de les molècules d'HA aïllades. Poden resistir un flux de fluid ràpid i de curta duració a través de la xarxa, exhibint així propietats elàstiques que permeten distribuir tant forces de càrrega com de cisallament dins de la xarxa. D'altra banda, un flux del fluid més lent i de major duració pot separar i alinear parcialment les molècules, i permetre'n el moviment i exhibir propietats viscoses.

A causa de les seues propietats viscoelàstiques, l'HA és la molècula ideal per a absorbir la pressió variable i les forces de cisallament que es desenvolupen en les articulacions i en les interfícies de contacte durant la posició estàtica dempeus, la marxa o la carrera. Per tant, la presència d'HA en el líquid sinovial garanteix una lubricació articular òptima i protegeix el cartílag del dany mecànic en les diferents condicions de funcionament de les articulacions. En l'osteoartritis i altres malalties articulars, la síntesi d'HA s'interromp, la qual cosa resulta en un HA amb un pes molecular significativament menor i una viscoelasticitat reduïda. Aquest HA anormal augmenta el desgast del cartílag articular i accelera la progressió de la malaltia. Les injeccions repetides de solucions d'HA d'alt pes molecular i alta concentració redueixen el dolor osteoartrític humà i el posttraumàtic en les articulacions del cavall, i s'usen com a tractament mèdic per a l'osteoartritis. Aquest efecte analgèsic s'ha atribuït a una reducció duradora per les solucions elastoviscoses d'HA, de la transmissió de forces mecàniques lesives a les terminacions nervioses de l'articulació que generen sensacions de dolor.

Els paràmetres viscoelàstics del líquid sinovial són molt particulars. S'han estudiat (Rainer i Ribitsch, 1985) en líquid sinovial de donants amb articulacions sanes en un rang de cisallament (*shear rate*), entre  $D = 10$

-3 a 10 (+3) s<sup>-1</sup>. Els paràmetres reològics obtinguts donaven una corba mestra comuna, que pot acceptar-se com a característica del fluid sinovial humà sa amb una *shear viscosity* zero alta (6-60 Pa X s) i una pronunciada reducció amb *shear rates* més alts. El *shear module G*, calculat a partir de la primera diferència normal d'estrés, mostra un rang constant amb valors entre 1 i 5 Pa. Els majors temps de relaxació mitjana s'observen en el rang de 2 a 5 s, i disminueixen linealment en augmentar el *shear rate* a valors de 0.01 a 0.05 s. La viscositat augmenta amb la concentració d'HA.

### Justificació de la necessitat

Aquesta proposta es basa en l'observació de com l'HA, dissenyat per a absorbir en les articulacions de les extremitats inferiors els impactes de diferents característiques que produeix la força vertical quan romanem dempeus, o mentre caminem, correm i saltem, dissipa aquesta força en el pla horitzontal (protecció elàstica). Amb això, la intensitat de la força que es transmet a les articulacions de la cadena cinemàtica de la cama disminueix, i redueix el desgast i la degeneració amb el temps del cartílag d'aquestes. Aquest sistema proporciona a les articulacions un sistema addicional de protecció natural, útil per a l'activitat atlètica dels joves i també de les persones de major edat, en les quals hi ha major vulnerabilitat articular al trauma mecànic durant l'exercici i també reducció del dolor.

Els estudis realitzats finançats per l'AVI han mostrat una capacitat d'absorció d'impacte molt superior als compostos utilitzats habitualment en la fabricació de calçat. No hi ha dubte que la utilització de l'HA mantenint aquestes característiques una vegada incorporat a l'estructura de la sabata seria una revolució en el calçat esportiu.

### Novetat i impacte

Actualment en la fabricació de calçat s'empra una gran varietat de dispositius amortidors, especialment en les sabatilles esportives. Es tracta de sòlids elàstics, sovint anomenats gels, fets amb diferents materials. La sola exterior està generalment composta de cautxú de carboni o un material similar. Els materials més comuns per a l'entresola són etilè acetat de vinil (EVA), poliuretà (PU) o una combinació dels dos. A més, els dispositius amortidors de les sabates esportives inclouen cambres d'aire (coixins de seguretat) dins de la sola de la sabatilla, situades en els punts apropiats, de manera que el peu comprimeix la cambra i l'aire contingut en aquesta exerceix un efecte d'amortiment elàstic.

El sistema d'amortiment natural del cos humà no està construït amb silicó, cautxú o gels sòlids, sinó amb un polisacàrid elastoviscós, l'HA, dissolt en aigua. Per tant, imitem el sistema natural d'absorció d'impactes creant una combinació d'HA natiu i gel d'HA modificat per a incorporar a la sola de les sabates. L'HA es va desenvolupar amb èxit durant milions d'anys d'evolució per a incorporar en una sola molècula les propietats viscoelàstiques requerides per a absorbir òptimament les variacions de pressió i de cisallament que incideixen sobre les articulacions quan s'està dempeus, caminant o corrent. L'objectiu d'aquest projecte és incorporar a la sola de les sabatilles esportives un producte que imita les característiques del líquid sinovial natural en les articulacions humanes les propietats reològiques del qual proporcionen una protecció similar o lleugerament major que la que té l'HA natiu. El gel elastoviscós que es pretén emprar és HA d'alta concentració.

### Tasques previstes

L'objecte del projecte consisteix, atès que el comportament de l'HA ja ha sigut avaluat en laboratori, a explorar diferents possibilitats d'encapsulament del gel, analitzar el comportament del gel encapsulat amb àcid hialurònic sintètic mitjançant la realització d'assajos mecànics d'amortiment d'impactes, així com valorar l'efecte d'incloure un insert d'aquest gel en un prototip de plantilla de calçat mitjançant proves d'ús amb usuaris.

- T1. Exploració alternatives encapsulament. S'exploraran diferents alternatives d'encapsulament, per a la qual cosa es farà una cerca de materials, elements o components que actualment s'utilitzen comercialment per a altres propòsits, però que puguin ser utilitzats per a encapsular el gel que exerceix com a base de l'àcid hialurònic sintètic. S'analitzaran les diferents alternatives trobades i s'optarà per la més viable per a adaptar i processar aquests tipus de materials i elements.
- T2. Fabricació de prototips de gel. Es realitzarà un disseny d'experiments variant diferents paràmetres que puguin influir en la capacitat d'amortiment d'impactes (ex.: percentatge de concentració de l'àcid hialurònic, grossària, quantitat de gel, etc.). Els paràmetres que s'hauran de variar els definiran les dues entitats també en funció de les característiques de l'encapsulament seleccionat, i donaran com a

resultat un màxim de 8 combinacions diferents. Una vegada definit el disseny d'experiments, es fabricaran les mostres de gel encapsulat.

- T3. Avaluació de prototips de gel mitjançant assajos mecànics. Es realitzaran assajos mecànics d'amortiment d'impactes (es defineix un màxim de 8 assajos) per a valorar tant la rigidesa dinàmica com la ràtio d'absorció d'energia. En funció del disseny d'experiments realitzat i dels resultats obtinguts, se seleccionarà la combinació de paràmetres que millors resultats obtinguen.
- T4. Fabricació de prototip de plantilla amb insert de gel. En aquesta tasca es muntarà un prototip de plantilla incloent-hi un insert del gel la combinació de paràmetres del qual haja sigut considerada com l'òptima en la tasca anterior. Es fabricaran els inserts de gel segons el procés de fabricació plantejat en la tasca T2 i es muntarà en una base d'un material dels que s'utilitzen en plantilles de calçat.
- T5. Avaluació del prototip de plantilla amb usuaris. Es faran proves d'ús del prototip de plantilla fabricada en la tasca anterior. La prova s'efectuarà amb la participació de 5 usuaris i consistirà a obtenir la seua percepció després de caminar un cert temps amb la plantilla. Els resultats serviran per a poder valorar la viabilitat tècnica de la plantilla amb gel d'àcid hialurònic per a utilitzar-lo com a element amortidor d'impactes en el sector del calçat.

### Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL5 (components validats en entorn rellevant, nivell laboratori) a TRL6 (components validats en entorn rellevant, nivell escala pilot), atès que ja s'ha obtingut un prototip de sabata que es pot utilitzar per a l'inici d'un soci industrial de la indústria del calçat.

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T4): Prototip de plantilla.
- H2 (associat a T5): Estudi de viabilitat tècnica d'un gel d'àcid hialurònic encapsulat per a ús com a element amortidor d'impactes en el sector del calçat.

### Cronograma

Amortiment viscoelàstic - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Exploració alternatives d'encapsulament												
T2. Fabricació de prototips de gel												
T3. Avaluació de prototips de gel												
T4. Fabricació de prototip de plantilla											H1	
T5. Avaluació del prototip de plantilla												H2

## Projecte 5. Confort Ocular

### Oportunitat del projecte

Malgrat l'enorme oferta de llàgrimes artificials actualment en el mercat, la major part només ofereix un alleujament simptomàtic del desconfort i el dolor ocular a molt curt termini o presenten nombrosos efectes secundaris. Per això constitueix una gran oportunitat desenvolupar un tractament basat en l'ús de molècules actives amb pocs o cap efecte secundari.

L'objectiu d'aquest projecte és validar en laboratori l'eficàcia de la molècula ONG-003 per al tractament del desconfort ocular en assajos *ex vivo* i en un model preclínic animal validat.

Es parteix dels resultats positius obtinguts en una prova de concepte de l'efecte del tractament agut (amb una sola gota) en cobais albins, els resultats de la qual mostren que el tractament tòpic ocular amb ONG-003 augmenta la lacrimació basal sense provocar irritació o molèsties oculars aparents. El model del cobai, tant per a estudis de registres electrofisiològics *ex vivo* com de desconfort ocular *in vivo* ja ha sigut utilitzat pel grup de recerca de l'IN per a testar altres substàncies com a potencials tractaments farmacològics o la

seua toxicitat, i s'ha validat com un bon model d'estudi preliminar a la translació a l'estudi de l'activitat en humans. En aquest sentit cal destacar els estudis preclínic realitzats pel nostre laboratori, emprant aquest model de cobai, durant el desenvolupament de les molècules SYL 1001 i AVX-012, protegides per dues famílies de patents, i que han finalitzat els assajos clínics fase III i IIa, respectivament.

#### Justificació de la necessitat

Els resultats obtinguts fins ara per l'equip d'investigadors de l'IN en l'assaig *ex vivo* suggereixen que l'exposició a la molècula ONG-003 modifica l'activitat elèctrica dels termoreceptors de fred corneals. No obstant això, a causa de l'estat d'alarma, el nombre de registres electrofisiològics realitzats durant 2020 és encara insuficient per a garantir la robustesa estadística als resultats, per la qual cosa cal fer més proves.

En aquest mateix sentit, tot i que l'assaig de l'efecte agut de diverses concentracions (0.5, 1, 3 i 5 %) de la molècula ONG-003 sobre la lacrimació mostra que el tractament tòpic ocular agut (una sola gota en un ull) amb ONG-003 augmenta significativament la lacrimació basal sense provocar irritació ni molèsties oculars aparents, cal completar aquest estudi preclínic per a definir els efectes del tractament crònic amb ONG-003 durant 3 setmanes, també interromput per la pandèmia de COVID-19.

#### Novetat i impacte

La novetat del projecte radica en el fet que el tractament basat en l'ús de la molècula ONG-003 elimina els efectes secundaris dels tractaments actuals per a l'alleujament simptomàtic del desconfort i dolor ocular.

#### Tasques previstes

- T1. Assaig *ex vivo*. Assaig *ex vivo* de l'activitat d'ONG-003 sobre l'activitat espontània i evocada dels nervis sensorials de la superfície ocular: S'empraran 25 cobais Dunkin Hartley (Harlan), de pes comprés entre 200 i 300 g, per a assajar l'efecte d'ONG-003 sobre l'activitat espontània i evocada per l'estimulació natural (mecànica, química i tèrmica) dels diferents tipus funcionals de fibres sensorials que innerven la superfície ocular. Els resultats permetran definir els efectes d'ONG-003 sobre l'activitat de les diferents classes de neurones sensorials que innerven la còrnia i la conjuntiva i establir, almenys en part, el seu mecanisme d'acció.
- T2. Assaig preclínic. Assaig preclínic d'eficàcia d'ONG-003 en un model animal de desconfort ocular crònic: S'empraran 36 cobais Dunkin Hartley (Harlan), de pes comprés entre 200 i 300 g, a l'inici de l'estudi, per a assajar l'efecte del tractament tòpic amb ONG-003 durant 21 dies sobre la resposta nociceptiva dels animals. Els resultats obtinguts permetran definir els efectes sobre el desconfort ocular del tractament crònic amb ONG-003.
- T3. Anàlisi de resultats. Es generarà un informe de resultats obtinguts en T1 i T2.
- T4. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.

#### Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en laboratori) a un TRL5 (components validats amb proves preclíniques realitzades).

#### Fites i lliurables

- H1 (associat a T3): Informe final dels assajos i molècula validada.
- H2 (associat a T4): Sol·licitud de patent.

#### Cronograma

Confort ocular - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Assaig <i>ex vivo</i>												
T2. Assaig preclínic												
T3. Anàlisi de resultats												H1
T4. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent												H2

## Projecte 6. Model predictiu ECP en pacients de Parkinson

### Oportunitat del projecte

La malaltia de Parkinson (MP) és una malaltia neurodegenerativa que afecta més de 10 milions de persones. Es caracteritza per la progressiva degeneració de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra. Aquesta pèrdua induïx canvis en el funcionament dels circuits neuronals que desencadenen símptomes motors severos com tremolor, rigidesa i bloqueig o congelació de la marxa, entre altres.

Juntament amb el tractament farmacològic, basat en l'administració del fàrmac L-dopa, l'estimulació cerebral profunda (ECP) s'ha desenvolupat en les últimes dècades com un tractament eficaç per a minorar els símptomes motors de la malaltia. No obstant això, i malgrat els beneficis que ha suposat aquest tractament en termes globals, es tracta d'una tècnica invasiva que requereix cirurgia intracranial, que comporta riscos associats que poden derivar en importants problemes físics i psicològics. Per tant, resulta imprescindible identificar *a priori*, abans de la intervenció, en quins pacients tindrà èxit o en quins fracassarà l'ECP, així com les característiques i particularitats del tractament que millor s'adapten a cada pacient.

### Justificació de la necessitat

La congelació de la marxa (CDM, en anglés *freezing of gait*, FOG) és un dels símptomes més severos associats a la malaltia de Parkinson. Es caracteritza per una disminució de la progressió dels peus cap avant malgrat la disposició del pacient a caminar i és la major causa de caigudes i risc de fractures, impedeix la realització d'una gran quantitat d'activitats diàries, bloqueja els moviments i la marxa i afecta la parla (Silva de Lima *et al.* 2017). La seua prevalença és del 81 % i es va incrementant a mesura que es desenvolupa la malaltia (Kalia i Lang, 2015); es fa resistent al levodopa en etapes més evolucionades de la malaltia. L'ECP de l'NST ha mostrat un efecte beneficiós sobre aquells símptomes que milloren amb el levodopa, inclosa la CDM (Vercruyse *et al.* 2014; Barbe *et al.*, 2020). No obstant això, alguns pacients mostren una deterioració de la CDM immediatament o després d'uns pocs mesos de l'ECP, no explicable per la mateixa evolució de la malaltia. Aquest projecte pretén determinar factors predictors d'empitjorament agut o subagut de CDM després de l'ECP.

El tractament òptim per a la CDM en els pacients de Parkinson continua sent un desafiament, atés que els diferents mètodes existents, majoritàriament quirúrgics i farmacològics tenen limitacions. Un dels mètodes més desenvolupats és l'estimulació cerebral profunda (ECP). L'ECP en els malalts de Parkinson consisteix en l'estimulació elèctrica bilateral a alta freqüència en el nucli subtalàmic del cervell (STN). És un tractament altament utilitzat que millora la majoria dels símptomes motors de la malaltia; tremolor, bradicinèsia, rigidesa, discinèsia i marxa (Benabid *et al.* 2009). A més, facilita la disminució en la dosi del tractament farmacològic amb L-dopa, el qual porta associat importants efectes secundaris. Hui en dia no està aclarit el mecanisme d'acció de l'ECP (Lozano *et al.* 2019). Diferents factors relacionats amb el mètode com la intensitat, la duració i la freqüència dels estímuls o la seua polaritat són factors fonamentals. En alguns casos, els símptomes motors del Parkinson es poden avaluar durant la mateixa cirurgia d'implantació, excepte el bloqueig de la marxa (Benabid *et al.* 2009). Per tant, la identificació de la regió òptima de l'STN on implantar els elèctrodes és un altre element essencial per al bon desenvolupament de la teràpia i no pot ser identificat durant el procés quirúrgic.

Actualment es desconeix per què alguns pacients experimenten un empitjorament de la CDM després de l'ECP. En els diferents casos reportats s'ha postulat una relació amb l'estimulació d'àrees veïnes de l'NST com els camps de Forel H2 i la zona incerta (Mei *et al.* 2019, Tommasi *et al.* 2007, Adams 2011, Fleury *et al.* 2016). A més de l'absència de certesa en la regió d'anatòmica relacionada amb la inducció de CDM, no s'ha investigat si factors clínics preoperatoris, factors d'estimulació o farmacològics hi podrien estar implicats.

L'objectiu principal és desenvolupar un model computacional predictiu de l'eficàcia de l'estimulació cerebral profunda (ECP) en pacients de Parkinson, basant-se en les seues dades clíniques i anatòmiques. Amb això pretenem solucionar dues necessitats clíniques essencials en el tractament del Parkinson:

1. Identificar aquells pacients que tindran una resposta favorable o desfavorable al tractament per ECP.
2. 2. Optimitzar els protocols d'estimulació adaptant-los a les necessitats o característiques de cada pacient.

### Novetat i impacte



L'ECP és una tècnica que consisteix en la implantació bilateral d'elèctrodes en l'STN del cervell. Es tracta d'una teràpia quirúrgica invasiva, que en alguns casos pot evolucionar en complicacions físiques (hemorràgies, infeccions o d'altres) i també cognitives i psiquiàtriques (depressió, confusió o d'altres). Hi ha unes guies establides per a la selecció de candidats a ECP. Entre la simptomatologia clínica pre ECP s'accepta la presència de CDM quan aquesta ocorre només en la condició *off*-medicació i mostra una resposta completa a la medicació dopaminèrgica. No obstant això, queda per entendre per què en alguns pacients no s'obté el benefici esperat, en concret pel que fa a CDM. Per tant, determinar factors clínics, anatòmics, d'estimulació o farmacològics que es relacionen amb un empitjorament de la CDM després de l'ECP seria de gran ajuda per a millorar la selecció dels candidats, optimitzar l'estimulació i el tractament farmacològic després de l'ECP.

Per la seua banda, els models predictius basats en intel·ligència artificial han demostrat un potencial molt prometedor en l'aplicació mèdica i cada vegada sorgeixen noves aplicacions basades en aquesta tècnica per a l'àmbit clínic i biomèdic, per exemple, el diagnòstic del Parkinson (Satapathy *et al.* 2014; Challa *et al.* 2016; Kotsavasiloglou *et al.* 2017). En aquest projecte s'utilitzaran tècniques avançades d'anàlisi de dades i intel·ligència artificial per a aconseguir els objectius.

#### Comentaris addicionals

La malaltia de Parkinson és causada per la progressiva desaparició de les neurones dopaminèrgiques. La falta de dopamina produeix canvis en els ganglis basals, principalment en l'activitat del nucli estriat, i dona lloc a les alteracions motores i cognitives que caracteritzen la malaltia. No hi ha cura per a la malaltia de Parkinson. En molts casos, el tractament recomanat és l'estimulació cerebral profunda (ECP). Si bé sol ser eficaç en la mitigació dels símptomes, no sempre ho és, per causes encara desconegudes.

L'objectiu d'aquest projecte és el desenvolupament d'un model predictiu de l'eficàcia de l'ECP, basat en dades demogràfiques, clíniques i relatives a l'estimulació. Aquesta eina ajudarà el disseny del tractament i la decisió de si realitzar o no una cirurgia d'ECP, ja que comporta un risc evident per al pacient. A més, la modelització de les dades proporcionarà una guia dels paràmetres d'estimulació elèctrica (intensitat, duració, polaritat...) i fins i tot anatòmics, sobre la millor localització dels elèctrodes dins de l'SNT, en el cas que es decidisca realitzar la cirurgia d'ECP.

La identificació de factors anatòmics relacionats amb la inducció de CDM ens pot ajudar a millorar el limitat coneixement actual sobre la CDM, de manera que aquests coneixements es poden traslladar a tècniques microquirúrgiques que permeten tindre un efecte directe sobre la CDM de la malaltia de Parkinson així com d'altres parkinsonismes.

#### Tasques previstes

Aquest projecte abasta dos objectius: en un estadi inicial, generar un model predictiu que aporte coneixement sobre la idoneïtat dels diferents pacients per a un tractament per ECP, centrant-nos en la CDM; en una fase més avançada del projecte, es pretén dissenyar un model computacional que assistisca el professional mèdic en el disseny dels paràmetres d'estimulació per a optimitzar l'eficàcia de l'ECP. A continuació es descriuen les tasques:

- T1. Recopilació i caracterització de dades. Es realitzarà un estudi i exercici de visualització de les dades clíniques, demogràfiques i relatives al tractament del pacient. Inclourà anàlisis de la covariància (Cochran 1957), dimensionalitat (Van Der Maaten, Postma i Van Den Herik 2009) i comparació estadística de les bases de dades. Això permetrà una primera avaluació per part de tots els components d'aquest grup, de manera que caracteritzarà la relació entre els diferents paràmetres de cara a la seua utilitat en la seua modelització, així com la seua rellevància per al personal mèdic.
- T2. Model predictiu. Es realitzarà un model que permeta predir l'eficàcia del tractament per ECP sobre la CDM. Per a fer-ho, s'utilitzaran els paràmetres que s'hagen decidit juntament amb el personal mèdic, basat en l'estudi d'aquests, així com l'ús d'eines d'intel·ligència artificial (eliminació recursiva (Gysels, Renevey i Celka 2005), *random forest* (Breiman 2001), *K best* (Krishna i Narashima 1999), entre altres) que permeten determinar paràmetres rellevants per al model computacional. L'objectiu és caracteritzar els grups de pacients que responguen de manera molt favorable a l'ECP o, per contra, aquells que, per les característiques del seu historial, no tindran previsiblement una bona resposta a aquest tractament, amb la qual cosa és recomanable suggerir procediments alternatius. Per a fer-ho, s'utilitzaran diferents mètodes supervisats i no supervisats, incloent-hi eines de clusterització (Nithya, Duraiswamy i Gomathy

2013) i d'altres de classificació, com Support Vector Machines (Cortes i Vapnik 1995), Gaussian Mixtures Modes, etc.

- T3. Iteració. Es pretén realitzar un model computacional que assistisca el professional mèdic en l'optimització de les propietats de l'estímul elèctric durant l'ECP. Aquest és el punt més ambiciós i tècnicament difícil del projecte. El seu nivell de desenvolupament dependrà de la quantitat de pacients per grup i característiques de l'historial que calga utilitzar. Per a fer-ho, s'assajaran diferents eines de modelització, que inclouen des de xarxes neuronals artificials (Glaser *et al.* 2017; Marblestone, Wayne i Kording 2016) fins a models regressius o basats en arbres de decisió (Myles *et al.* 2004). Durant aquesta part del projecte s'intensificarà la col·laboració amb la Unitat de Trastorns del Moviment, per a la interpretació i implementació dels models, l'estudi de l'impacte en l'optimització de l'ECP, i la generació de noves dades, si es considerara necessari.
- Adams, C.; Keep, M.; Martin, K; McVicker, J.; Kumar, R. Acute induction of levodopa-resistant freezing of gait upon subthalamic nucleus electrode implantation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Jul; 17(6):488-90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.014. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21397548.
- Barbe, M. T.; Tonder, L; Krack, P; Debû, B.; Schûpbach, M.; Paschen, S.; Dembek, T. A.; Kühn, A. A.; *et al.*; EARLYSTIM study group. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov Disord.* 2020 Jan; 35(1):82-90. doi: 10.1002/mds.27892. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755599.
- Benabid, Alim Louis, Stephan Chabardes, John Mitrofanis, i Pierre Pollak. 2009. "Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Parkinson's Disease." *The Lancet Neurology* 8 (1): 67–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6).
- Breiman, Leo. 2001. "Random Forests." *Machine Learning* 45: 5–32. <https://doi.org/10.1201/9780429469275-8>. Challa, Kamal Nayan Reddy, Venkata Sasank Pagolu, Ganapati Panda i Babita Majhi. 2016. "An Improved Approach for Prediction of Parkinson's Disease Using Machine Learning Techniques." <http://arxiv.org/abs/1610.08250>.

Per a realitzar aquestes activitats és necessària l'adquisició de servidors d'altres prestacions especialitzats en aprenentatge automàtic i programari matemàtic avançat associat, ja que les tècniques que s'utilitzaran requereixen una gran potència de càlcul que no s'aconsegueix amb servidors estàndard.

### Resultats esperats

El resultat que es pretén aconseguir en aquest projecte és l'obtenció d'un model basat en intel·ligència artificial que permeta predir l'eficàcia de l'ECP en la CDM en pacients de Parkinson basats en el seu historial clínic, així com quina és la millor combinació de paràmetres d'estimulació i regió anatòmica d'estimulació per a evitar la congelació de la marxa. Això requerirà la generació de diferents models basats en l'historial clínic dels pacients, i la discussió d'aquests amb el personal mèdic de la Unitat de Trastorns del Moviment amb la finalitat d'optimitzar-ne l'ús i la integració en el tractament del pacient.

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en laboratori amb proves preclíniques realitzades) a un TRL6 (components validats en clínica amb un prototip).

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Informe de dades.
- H2 (associat a T3): Model predictiu ECP i informe de resultats.

### Cronograma

Model predictiu ECP - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Recopilació i caracterització de dades							H1					
T2. Model predictiu												
T3. Iteració												H2

### **Projecte 7. Soledat en geriatría**

### Oportunitat del projecte

Les xarxes de suport i interaccions socials són un pilar important en la salut mental de les persones. La pandèmia actual ha evidenciat encara més com la soledat i l'aïllament social poden tindre un impacte negatiu en el benestar emocional, factors que poden acuitar altres problemes de salut física i cognitiva (1, 2).

La població geriàtrica ha sigut un dels sectors poblacionals més afectats per la pandèmia de COVID-19, tant pel que fa a la mortalitat, com en relació amb els efectes negatius de l'aïllament social (3, 4). No obstant això, la manca de marcadors objectius que permeten identificar aquelles persones que es troben en situació de vulnerabilitat dificulta l'eficàcia del treball assistencial i obstaculitza l'aplicació de tractaments personalitzats en moments en els quals el personal sanitari i assistencial ha hagut d'adaptar les seues rutines a protocols estrictes per a maximitzar la seguretat.

Es proposa una nova aproximació per a la identificació primerenca de moments de soledat subjectiva i estrès emocional que puguen alertar el personal assistencial o els familiars, per a dissenyar i implementar activitats assistencials. Per a fer-ho, s'utilitzaran mesures telemètriques multidimensionals, de diferents registres fisiològics, acompanyades de mesures de distància social i d'informes subjectius de benestar emocional. Proposem prendre avantatge de l'anàlisi d'aquestes dades massives (*big data*), i mitjançant anàlisi d'intel·ligència artificial, identificar les xarxes de marcadors indicatives d'episodis de soledat subjectiva percebuda per la població geriàtrica.

### Justificació de la necessitat

La percepció de soledat és per definició subjectiva. Cada persona percep l'aïllament social de manera diferent, i l'efecte de determinades activitats quotidianes en la seua salut mental és també altament subjectiva. Els treballadors de les residències d'ancians són experts en la identificació intuïtiva de l'estat anímic dels seus ancians, però aquestes pràctiques es veurien altament beneficiades per mesuraments objectius que puguen informar de l'estat de cadascuna de les persones individualment.

Un dels impediments per a la identificació objectiva de canvis en l'estat emocional, així com la selecció d'aquelles activitats quotidianes que especialment beneficien les persones, en concret en el cas de població geriàtrica, és el fenomen descrit com a desitjabilitat social. És comú que en ser preguntats per com se senten, els avis responguen amb allò que pensen que l'interlocutor pretén escoltar. La impossibilitat de la identificació dels estats emocionals és encara més difícil en persones amb demències o alt grau de dependència.

És urgent actuar i treballar en la validació de marcadors biològics de benestar emocional i físic, que ajuden el personal assistencial o les famílies, a detectar aquells moments en els quals els avis necessiten especial atenció.

### Novetat i impacte

Amb l'ús de dispositius telemètrics portables, en conjunció amb avaluacions periòdiques i simples de benestar emocional, es pot validar el potencial predictiu de determinats marcadors, per a identificar estats de vulnerabilitat emocional i física.

En un primer estadi, aquest projecte se centrarà en població geriàtrica localitzada en residències de la tercera edat, ja que proporcionen un context més controlat. No obstant això, en estadis futurs la nostra intenció és ampliar aquestes eines d'identificació objectiva a altres àmbits, com a aquelles persones que viuen soles als seus domicilis.

### Tasques previstes

Les tasques que cal realitzar en el projecte són:

- T1. Desplegament. Definició i desplegament dels dispositius telemètrics en les residències geriàtriques participants.
- T2. Monitoratge de dades. Recollida sistemàtica de dades procedents de les persones majors de les residències participants.
- T3. Model predictiu. Estudi pilot de la capacitat predictiva de les dades telemètriques en la identificació de moments de vulnerabilitat emocional.

- John Cacioppo, Louise C. Hawkley (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci*, 13(0): 447-54.
- Aparna Shankar 1, Mark Hamer, Anne McMunn, Andrew Steptoe (2013). Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom Med*, 75(2): 161-70
- Richard Armitage, Laura B. Nellums (2020). COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30061-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30061-X)
- Bei Wu (2020). Social isolation and loneliness among older adults in the context of COVID-19: a global challenge. *Global Health Research and Policy* volum 5, número d'article: 27

Per a realitzar aquesta activitat s'incorporaran tauletes, robots o altres dispositius que permeten capturar la informació de comportament de les persones majors mantenint una atmosfera de naturalitat, és a dir, que no siguen intrusius en el sentit d'afectar el comportament habitual d'aquestes persones. Aquesta decisió està supeditada al que els geriàtrics permeten desplegar en les seues instal·lacions.

### Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en laboratori) a un TRL5 (components validats amb proves preclíniques realitzades).

### Fites i lliurables

- H1 (associat a T3): Model predictiu i informe de resultats.

### Cronograma

Confort ocular - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Desplegament												
T2. Monitoratge de dades												
T3. Model predictiu												H1

### Projecte transversal. Gestió UCIE-IN

Els objectius principals de la UCIE són gestionar i impulsar els projectes identificats, estimular la innovació interna i difondre els resultats obtinguts entre el teixit empresarial perquè la transferència siga una realitat. Les següents tasques generals no exhaustives són contínues durant tot l'exercici.

### Tasques previstes

- T1. Acompanyament i seguiment dels projectes en curs.
- T2. Adquirir equipament apropiat per als projectes identificats.
- T3. Monitoratge de l'evolució de les línies de recerca de l'IN i detecció de potencials resultats transferibles.
- T4. Gestionar la protecció de resultats amb potencial de transferència i actualitzar el portafolis de l'oferta tecnològica de l'IN. En aquest sentit hi ha diversos resultats amb possibilitat de patent que ja s'estan gestionant i altres que estan en curs. Atés el caràcter mixt de l'IN, aquesta activitat es du a terme en permanent coordinació tant amb l'OTRI de la UMH com amb el CSIC.
- T5. Formació del personal de la UCIE en temes d'innovació i transferència tecnològica.
- T6. Realització d'accions internes de l'IN per a estimular l'esperit de transferència entre els investigadors
- T7. Foment de les col·laboracions i projectes entre les entitats del sistema valencià d'innovació, especialment amb els centres més afins al sector salut, com l'IISLaFe.

- T8. Difusió i transferència de resultats. S'utilitzaran les eines pròpies de la difusió i transferència de resultats d'innovació, com ara conferències, publicacions, licitacions, ofertes en el web, *mailing* a empreses i visites personalitzades a possibles clients. La idoneïtat d'utilitzar una acció o una altra es determinarà en cada cas per part de la UCIE en funció dels resultats de cadascun dels projectes. En concret, i atesa la seua rellevància, es desglossa el pla de transferència:
  - Publicació en la pàgina web de l'IN
  - Difusió a través de les xarxes socials de l'IN
  - Elaboració i difusió d'ofertes o catàleg de presentació del resultat que es transferirà
  - Identificació del mercat:
    - Usuaris potencials dels resultats
    - Identificació de les empreses o sectors potencialment interessats a explotar els resultats: especificar el sector al qual es dirigeix, en principi, el projecte, però no deixar d'afegir altres sectors industrials que hi podrien estar interessats.
    - Mercat potencial
  - Acords previs amb empreses, entitats o clients potencials o necessitat de negociació de contractes de transferència/cooperació
  - Definició del pla preliminar de desenvolupament, industrialització i comercialització en aquells resultats que ho requerisquen. Enumeració de les etapes que caldria dur a terme per a fer realitat la transferència:
    - Desenvolupaments pendents i temps fins a la implantació definitiva
    - Socis necessaris, amb indicació del perfil de cadascun
    - Elaboració d'ofertes per a la seua difusió a clients o sectors potencials
    - Si és possible, incloure un calendari provisional de les activitats indicades en els apartats anteriors

### Pressupost

DESPESES SUBVENCIONABLES	IMPORT
Despesa de personal	122.000
Despeses de contractes de recerca i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes de recerca	25.000
Despeses de material fungible i subministraments similars que es deriven directament del projecte. Se n'exclou el material d'oficina i els consumibles informàtics.	23.000
Despeses d'inversió en equipament científic i altre material inventariable necessari per a desenvolupar les activitats. Se n'exclouen els dispositius informàtics d'ús genèric.	22.000
Despeses de publicació i difusió en àmbits empresarials dels resultats del projecte.	2.000
Despeses de serveis externs de consultoria destinats a garantir la transferència i l'aplicabilitat a les empreses dels resultats del projecte	4.000
Despeses derivades d'activitats de formació del personal propi de l'entitat.	1.100
Despesa de l'informe d'auditoria	900
<b>TOTAL</b>	<b>200.000</b>