



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VEU



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE LA INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

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

A València, a 4 de setembre de 2020

Reunits

D'una part, 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 i representació d'aquesta institució i d'acord amb les atribucions que té conferides per l'article 14.1.k de la Llei 1/2017, d'1 de febrer, de la Generalitat, per la qual es crea l'AVI (DOGV 08.02.2017) i autoritzat per a la signatura d'aquest conveni per Acord del Consell de data 31 de juliol de 2020, d'acord amb el que s'estableix en l'article 160.1.b de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'Hisenda Pública, del sector públic instrumental i de subvencions, i l'article 12.6.b del Decret 176/2014, de 10 d'octubre, del Consell, pel qual es regulen els convenis que subscriga la Generalitat i el seu registre.

De l'altra, la Universitat Miguel Hernández d'Elx (d'ara en avant UMH), amb NIF Q-5350015C, amb domicili social a l'av. de la Universitat, s/n, 03202 Elx (Alacant), i en el seu nom i representació 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 la seua signatura pel consell de govern d'aquesta universitat, en sessió de 15 de juliol de 2020.

Les dues parts, en la representació que ostenten, es reconeixen mútua capacitat legal 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 previstes per 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 prestacionals i de foment destinades al desenvolupament de les



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VEU



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE LA INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

polítiques públiques que l'Administració de la Generalitat aplique per a l'enfortiment i desenvolupament del 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. Per a això, l'Agència dissenyarà i coordinarà l'estratègia d'innovació de la Comunitat Valenciana, i promourà l'enfortiment i desenvolupament del Sistema Valencià d'Innovació en el seu conjunt, per tal d'impulsar la generació, difusió, intercanvi i explotació de coneixement.

Per a la consecució d'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 subscripció de convenis amb entitats que desenvolupen activitats innovadores.

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

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

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 250.000 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 investigació del cervell en condicions normals i patològiques, creat mitjançant 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 per ser 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 per Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.
- que no es troba incursa en cap de les prohibicions previstes en l'article 13 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions.



- que no està subjecta a una ordre de recuperació pendent després d'una decisió prèvia de la Comissió Europea que haja declarat una ajuda al beneficiari il·legal i incompatible amb el mercat interior, ni està en crisi d'acord amb el que es disposa en l'article 2.18 del Reglament (UE) núm. 651/2014 de la Comissió, de 17 de juny de 2014, pel qual es declaren determinades categories d'ajudes compatibles amb el mercat interior en aplicació dels articles 107 i 108 del Tractat (DOUE L 187 de 26.06.2014).
 - que, per a l'exercici de la seua activitat, disposa de les autoritzacions administratives preceptives inscrites en els registres públics pertinents, i compleix amb 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 es troba al corrent en el compliment de les seues obligacions tributàries i amb la Seguretat Social i no té pendent de pagament deutes amb l'Administració pública de la Comunitat Valenciana; així mateix, atorga el seu consentiment perquè l'AVI obtinga de manera directa l'acreditació sobre el compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.
- que és un organisme d'investigació segons es defineix en l'apartat 1.3, epígraf 15, lletra ee del marc comunitari sobre ajudes estatals a la investigació, desenvolupament i innovació (DO C 198 de 27.06.2014).

Aquestes declaracions impliquen el compromís de mantindre el compliment del declarat durant el període de temps vinculat a la duració del conveni, dret de cobrament inclòs, comprometent-se a declarar les possibles alteracions de les circumstàncies recollides en aquesta declaració en el moment en el qual aquestes 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, d'acord amb la dotació aprovada per la Llei 10/2019, de 27 de desembre de 2019, de pressupostos de la Generalitat per a l'exercici 2020, sent aquest conveni 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



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VELL



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE LA INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

empreses (UCIE) situada a l'IN.

Segona. Actuacions i requisits del projecte

Les actuacions que es duran a terme per part de 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 de, almenys, dos organismes d'investigació o centres tecnològics que aportaran la seua experiència en el desenvolupament de tecnologia, per a focalitzar millor aquestes innovacions, de manera que arriben amb més probabilitat al mercat.

L'objectiu de la UCIE serà convertir el coneixement en innovacions aprofitables per 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.

D'acord amb el que s'estableix en la clàusula dotzena, les activitats realitzades a l'empara d'aquest conveni hauran de tindre la consideració d'activitats no econòmiques. Així mateix, les innovacions desenvolupades es difondran àmpliament per l'entitat beneficiària, de manera no discriminatòria i no exclusiva, i els beneficis generats per la transferència de resultats hauran de tornar-se a invertir en activitats no econòmiques de la 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 cinquanta mil euros (250.000 euros) a càrrec de la línia S0702000 del seu pressupost per a l'exercici 2020. L'aplicació econòmica és la 21.00131; corresponent a l'orgànica de l'AVI, i el subconcepte econòmic d'aquesta línia és el 781.

Quarta. Despeses subvencionables i període elegible

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



Serán 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, que treballa en centres de la Comunitat Valenciana, en la mesura en què estiguen dedicats al desenvolupament del projecte, incloent-hi el personal contractat a càrrec de les línies d'R+D de l'IN. Les despeses de personal podran referir-se 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 seu període de meritació no es trobe 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 seran subvencionables, excepte que es troben previstos en el conveni col·lectiu, en el contracte de la persona o en la normativa reguladora de la UMH.

b) Despeses de contractes d'investigació i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes d'investigació destinats de manera exclusiva al projecte.

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

d) Despeses de serveis externs de consultoria i assistència tècnica destinats de manera exclusiva al projecte.

e) 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) Despeses de material fungible i subministraments similars que es deriven directament del projecte.

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

h) Despeses de publicació i difusió en àmbits empresarials dels resultats directament relacionats 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) Despeses d'hostalatge i transport del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat amb les activitats del projecte. Quant a les despeses de transport, únicament seran elegibles les despeses de desplaçament en mitjans públics de transport interurbà. Les despeses que s'imputen estaran limitades pels imports establits en el Decret 24/1997, d'11 de febrer, del Govern Valencià, sobre indemnitzacions per raó del servei i

gratificacions per serveis extraordinaris i les seues respectives modificacions.

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

m) Si escau, els tributs abonats efectivament per l'entitat beneficiària. En cap cas es consideren despeses subvencionables els impostos indirectes quan siguen susceptibles de recuperació o compensació, ni els impostos personals sobre la renda, cosa 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 addicional 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 2021. Els pagaments de les quotes a la Seguretat Social corresponents a 2020, però que han de ser ingressats per l'entitat beneficiària amb posterioritat a l'esmentada data límit anterior, es presentaran com a màxim el 5 d'abril de 2021.

La justificació s'haurà de fer mitjançant el sistema de compte justificatiu amb aportació d'informe de persona o entitat auditora de comptes inscrit 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 per Reial decret 887/2006, de 21 de juliol.

El compte justificatiu contindrà la següent documentació:

1. Una memòria tècnica justificativa amb indicació de les activitats realitzades i dels resultats obtinguts. S'haurà d'incloure de manera detallada informació sobre el desenvolupament i el grau de compliment del projecte, així com, si escau, les desviacions produïdes i les seues causes. 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 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 identificació de la persona o entitat creditora i del document, el seu import, data d'emissió i data de pagament. Si escau, relació de les quantitats inicialment pressupostades i les desviacions esdevingudes.

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 podrà ser substituïda per una certificació de la persona que assumisca la representació legal de l'entitat, del fet que les despeses i inversions de l'activitat han sigut pagades íntegrament i que la documentació original acreditativa del pagament realitzat es troba en les dependències d'aquesta, sense perjudici que l'auditor, per a l'elaboració del seu informe, haja 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 2020, però que hagen de ser presentades amb posterioritat a la data límit de presentació, s'acreditarà a aquesta data límit, que és la del 25 de gener de 2021, per a poder efectuar-ne el pagament, mitjançant una certificació emesa per representant legal de la UMH, exceptuant-se per a aquesta mena de despesa i sent suficient la certificació esmentada, 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 l'anterior paràgraf s'entén sense perjudici que la UMH haurà d'aportar 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, i s'incorrerà, en cas contrari, 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 diligència en l'expedient que es tramite de l'ajuda.

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

Els documents de pagament emesos per l'entitat beneficiària poden tindre data de venciment posterior al període d'execució del projecte que es justifica, sempre que aquesta data estiga compresa dins del termini concedit per a presentar la documentació justificativa 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 denominació del contracte administratiu, codi de l'expedient de contractació, la descripció del procediment seguit (obert, restringit, negociat amb publicitat o sense) i la forma d'adjudicació (únic criteri preu o diversos criteris). S'ha d'acompanyar de còpia completa de l'expedient del procediment de contractació seguit.

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

2.4 Certificació 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 pogueren 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 li siguen sol·licitats per a efectuar la revisió, així com a conservar-los per a les actuacions de comprovació i control previstes en la legislació vigent. Si escau, haurà de confeccionar i facilitar-li la declaració que continga una relació detallada d'altres subvencions, ajudes, ingressos o recursos que hagen finançat l'activitat subvencionada, amb indicació del seu import, procedència i aplicació.

2.6 Justificació gràfica de l'actuació objecte de l'ajuda que acredite que aquesta s'ha dut



a terme d'acord amb les especificacions i condicions establides en aquest conveni i que responga a les factures referides en l'apartat 2.2.

2.7 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 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 inscriptibles en registre públic i de dos anys per a béns no inscriptibles en aquest registre.

La UMH autoritza l'AVI per a recaptar els certificats que ha d'emetre l'Agència Estatal d'Administració Tributària, la Tresoreria General de la Seguretat Social i la conselleria competent en matèria d'hisenda o tributs que acrediten el compliment per la UMH de 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 precisa en relació amb la justificació de les despeses.

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



Sisena. Pagament de l'ajuda, bestretes i garanties

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

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

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 d'elles la seua secretària general, que assumirà la Presidència d'aquesta comissió, sense perjudici de la seua delegació, que, a més, nomenarà l'altra persona en representació de l'AVI i, d'altra banda, 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 notes de premsa que s'han d'emetre conjuntament o per part de cada una de les parts.

La Presidència de la comissió correspon a l'AVI a través de la seua secretària 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, aquesta comissió es reunirà mensualment en sessió ordinària i tantes vegades com 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 de l'adopció d'acords, la Presidència haurà de dirimir amb el seu vot en cas d'empats.

En la designació de les persones representants de la UMH en aquesta comissió, es procurarà la presència equilibrada d'homes i dones.

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

De manera expressa es fa constar que les funcions d'aquest òrgan de seguiment no poden suposar un detriment o 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 l'execució de 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 informe favorable previ d'aquesta 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 30 % entre els imports assignats a cada una de les despeses subvencionables recollides en l'annex tècnic, i es podrà afegir a aquest efecte algun dels costos elegibles establits en la clàusula quarta i no fixats en l'annex esmentat, sempre que aquestes variacions no



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VEU



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE LA INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

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 2020.

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 30 % de l'import indicat en l'annex esmentat, podent, així mateix, afegir-se a aquest efecte algun dels costos elegibles establits en la clàusula quarta i no fixats en aquest annex, la despesa inicialment prevista del qual 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 execució inferior a la prevista es compensaran amb els increments d'aquelles que hagen tingut una execució superior, sempre que no s'altere l'import total de l'ajuda ni l'objecte previst en el projecte.

Desena. Actuacions de comprovació i control

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

Onzena. Minoració, revocació i reintegrament

D'acord amb el que es disposa en l'article 37.2 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, quan el compliment per l'entitat beneficiària s'aproxime de manera significativa al compliment total i s'acredite per aquesta una actuació inequívocament tendent a la satisfacció dels seus compromisos, es procedirà a minorar o, si escau, reintegrar la quantitat corresponent. Per a això, es tindran en compte les instruccions dictades pel vicepresident executiu de l'AVI en què es recullen els criteris de minoració proporcional que resulten aplicables.

En el cas que es produïsca 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, procedirà la revocació total de l'ajuda, i en el seu 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, el qual preveu causes de reintegrament que seran aplicables a aquest conveni, sent d'igual manera d'aplicació el que es fixa en l'article 172 de la Llei 1/2015, de 6 de febrer, de la Generalitat, d'Hisenda Pública, del sector públic instrumental i de subvencions.

Dotzena. Compatibilitat amb la normativa europea sobre ajudes públiques

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

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

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

Totes les actuacions públiques que es desenvolupen a l'empara d'aquest conveni hauran d'incorporar la imatge corporativa de l'AVI, sense que això supose, en cap cas, que el present conveni pugui interpretar-se com una concessió mútua d'algun dret, títol, interès o llicència en relació amb els noms, marques, logotips o altres drets de propietat



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VEU



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE L'INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

intel·lectual o industrial de cada una de les parts. Per tant, la UMH es compromet a incloure el logotip de l'AVI en tot el material divulgatiu que puga derivar-se de les actuacions que es fan en aplicació de les clàusules d'aquest conveni.

La UMH haurà de facilitar, per a la seua aprovació prèvia per part de l'AVI, una versió preliminar de totes aquelles publicacions impreses (llibres, fullets, diplomes o certificacions acreditatives, invitacions, marxandatge, *rollers*, fons publicitaris i adhesius) i audiovisuals que utilitzen el logotip de l'AVI.

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

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

Quinzena. Comunicacions electròniques

La presentació de documentació per part de la UMH, relativa a qualsevol tràmit corresponent a aquest conveni, s'haurà de fer utilitzant els mitjans electrònics establits per l'AVI a través de la plataforma d'aportació de documentació situada en l'enllaç següent, indicant el número d'expedient INNCON/2020/8 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/login.html?idioma=va> i es dirigiran a José Manuel del Rio l'adreça electrònica del qual és jrio@umh.es.

Setzena. Independència

La formalització del present conveni no implica l'existència d'associació o creació de cap mena d'entitat conjunta de col·laboració, de tal manera que cap de les parts podrà obligar i vincular l'altra en virtut d'aquest conveni, i romandran independents entre si, sense que hi intervinga 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, sense que se li puga exigir tampoc cap responsabilitat, directa ni subsidiària, per actes o fets esdevinguts en



el desenvolupament d'activitats.

Dessetena. Protecció de dades de caràcter personal

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

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

Dihuitena. Registre

Aquest conveni serà objecte d'inscripció 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 subscriba la Generalitat i el seu registre.

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

L'IN accepta la seua inclusió en una llista de persones beneficiàries que recollirà el nom del projecte i l'import de fons públics assignats segons es recull en l'article 7, apartat 2, lletra d, del Reglament (CE) 1828/2006 de la Comissió de 8 de desembre.

Denovena. Legislació aplicable

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

Vintena. Entrada en vigor i duració

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

Vint-i-unena. Rescissió

Aquest conveni podrà resoldre's per les següents causes:

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 la seua terminació 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 desenvolupament, eficàcia i execució del conveni.

Vint-i-tresena. Jurisdicció

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

I per deixar-ne constància a l'efecte oportú, i en prova de conformitat, les parts signen aquest conveni per duplicat i a un sol efecte, al lloc i en la data indicats més amunt.

Vicepresident executiu de l'Agència
Valenciana de la Innovació

Rector de la Universitat Miguel
Hernández d'Elx



Andrés García Reche



Juan José Ruiz Martínez



Annex tècnic

Actuacions d'innovació. Objectius i resultats previstos

A continuació s'exposen els projectes que s'executaran durant 2020, les activitats previstes, objectius perseguits, resultats esperats i els investigadors i centres implicats.

Projecte 1. Lágrima

S'ha desenvolupat un prototip de l'estesiòmetre, actualment en TRL5, que està sota protecció de patent nacional. Aquest dispositiu serveix per a millorar la precisió del diagnòstic de l'ull sec.

L'objectiu d'aquesta anualitat és evolucionar-lo fins a la fase de preindustrialització per a deixar-lo llest per a realitzar un estudi clínic i l'obtenció del marcatge CE com a dispositiu mèdic classe IIA.

Tasques previstes

- T1. Preindustrialització. Evolució del prototip actual fins a un TRL7. Amb aquesta activitat es busca aconseguir un producte ja industrialitzable, llest per a realitzar un estudi clínic i buscar el marcatge CE.
- T2. Estudi preclínic en laboratori. Es pretén validar les prestacions i usabilitat del dispositiu en un entorn real sobre una mostra d'aproximadament 100 humans voluntaris tant sans com afectats. En aquesta activitat es comptarà amb la col·laboració de l'Hospital Marina Baixa d'Alacant.

Potencial i pla de transferència

Molt alt a curt termini en sector salut.

Una vegada aconseguit el prototip en TRL7 i durant aquesta mateixa anualitat es crearà una *spin-off* de base tecnològica que s'encarregarà principalment de definir el pla de negoci incloent dins d'aquest pla aconseguir la certificació com a dispositiu sanitari classe IIA d'ajuda al diagnòstic, la seua industrialització i comercialització a gran escala, bé directament com a empresa o a través d'alguna empresa ja consolidada en el sector que tinga aquestes capacitats.

Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL5 (tecnologia validada en un entorn rellevant) actual a un TRL7 (demostració de prototip en entorn operacional).

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte



- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Empreses/entitats col·laboradores: Hospital Marina Baixa.

Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Dispositiu mèdic industrialitzable
- H2 (associat a T2): Informe d'estudi en laboratori

Cronograma

Làgrima – Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Preindustrialització									H1			
T2. Estudi preclínic en laboratori.										H2		

Projecte 2. Exitus

L'objectiu és desenvolupar una eina (usant mètodes d'aprenentatge automàtic) per a millorar la qualitat assistencial de pacients oncològics en estadi IV. En concret, es pretén determinar amb la major fiabilitat i antelació possible que el pacient ha entrat en fase agònica. Ja s'estan recopilant les dades dels pacients ingressats a la planta de cures pal·liatives de l'Hospital de la Vega Baja d'Orihuela. Aquests pacients no reben ja tractament oncològic, però si passen per tractaments/proves mèdiques (per exemple, transfusions de sang, TAC) que són innecessaris en cas de tindre la certesa que el pacient ha entrat en fase d'agonia, en què el principal objectiu és reduir les incomoditats i el sofriment del pacient. Aquests pacients són monitorats per a analitzar posteriorment les seues dades.

L'objectiu d'aquesta anualitat és aconseguir identificar marcadors a partir de les dades de pacients i definir el sistema d'alerta associat perquè puga ser utilitzat en planta.

Tasques previstes

- T1. Monitoratge. Monitoratge i anàlisi de dades procedents de pacients humans en entorn real (hospitalitzats). Es comptarà com a col·laborador amb l'Hospital de la Vega Baja d'Orihuela.
- T2. Anàlisi de dades. Aplicació de mètodes d'aprenentatge automàtic per a identificació de marcadors i definició del sistema d'alerta aplicat a pacients en fase d'agonia.
- T3. Definició d'alerta. En col·laboració amb el personal de l'hospital es definirà el sistema d'alertes que permetrà utilitzar els marcadors trobats en un ambient real i avaluar-ne la usabilitat.



Potencial i pla de transferència

Alt a mitjà termini en sector salut.

Es preveu en els pròxims dos anys desenvolupar un sistema d'ajuda al diagnòstic en nivell TRL7 integrat en els procediments diaris de presa de decisions dels pacients oncològics. Aquest sistema podrà transferir-se a empreses TIC del sector salut que enriqueixen el seu portafolis de solucions en l'àmbit de l'oncologia.

Resultats esperats

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

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Investigadors de l'IN associats al CSIC
- Empreses/entitats col·laboradores: Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana

Fites i lliurables

- H1 (associat a T2): Informe d'anàlisi de dades
- H2 (associat a T3): Maqueta de sistema d'alertes

Cronograma

Exitus - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Monitoratge.												
T2. Anàlisi de dades.												H1
T3. Definició d'alerta.												H2

Projecte 3. Glioblastoma Multiforme (GBM)

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.

Segons les nostres dades d'investigació hem trobat:

- 1- Que les cèl·lules del GB necessiten interactuar físicament amb altres cèl·lules al voltant dels vasos, conegudes com a perícits cerebrals (PC), per a sobreviure i infiltrar



el teixit cerebral normal. Aquesta interacció necessita el funcionament normal de les molècules CD44 i Cdc42. El seu bloqueig implica la desaparició del GB en models animals experimentals (Caspani *et al.*, 2015), i

- 2- Que a conseqüència d'aquesta interacció entre GB-PC, el PC desactiva la resposta immune contra les cèl·lules tumorals mitjançant l'activació de l'autofàgia mediada per xaperones (AMX). Aquest pas també és necessari per a l'estabilitat de la interacció entre les cèl·lules, l'eliminació de les propietats anticanceroses dels PC i la inhibició de la resposta immune, ja que bloquejant-ne la molècula clau (Lamp2a) el tumor desapareix en models animals experimentals (Valdor *et al.*, 2017 i 2019).

Els objectius del projecte en aquesta anualitat són:

- Optimitzar les molècules ja existents:
 - Inhibidores de la interacció entre CD44 i CDC42: sacramina per intratecal o intraparenquimàtica (llit quirúrgic)
 - Inhibidores de l'autofàgia per via intratecal: cloroquina i els seus derivats
 - Antioxidants per via intratecal: N-acetil-cisteïna
- Explorar metodologies d'administració selectiva, mantinguda i dirigida d'aquestes molècules en l'àrea tumoral.
- Patentar l'ús de les molècules i el seu procediment de bioadministració.

Tasques previstes

- T1. Optimització de molècules. S'evolucionaran les molècules existents per a millorar-ne l'eficàcia, la biodistribució i per a reduir la toxicitat.
- T2. Disseny del procediment d'administració de molècules. Es dissenyaran mecanismes d'administració selectiva mitjançant encapsulament que també seran validats en models animals experimentals.
- T3. Experimentació de resultats. Es valoraran els diferents models de molècules i estratègies d'administració dissenyats en les activitats anteriors aplicats a ratolins en laboratori.
- T4. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.

Potencial i pla de transferència

Molt alt a mitjà termini en sector salut.

Una vegada obtinguda la patent de l'ús de les molècules i procediment d'administració, es pretén transferir al sector farmacèutic per a la seua explotació comercial.

Resultats esperats



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

Propietat de la possible patent: 100 % d'UMH-CSIC.

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Empreses/entitats col·laboradores: Institut de Tecnologia Química

Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Molècula inhibidora optimitzada
- H2 (associat a T2): Tecnologia d'encapsulament
- H3 (associat a T3): Informe de resultats
- H4 (associat a T4): Sol·licitud de patent

Cronograma

Glioblastoma - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Optimització de molècules.											H1	
T2. Disseny del procediment d'adm.											H2	
T3. Experimentació de resultats.												H3
T.4 Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.												H4

Projecte 4. Diagnosi de l'Alzhèimer mitjançant anàlisi de glicosilació de sAPP

La malaltia d'Alzhèimer (EA) 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'EA és l'única taupatia que cursa amb depòsits fibril·lars amiloides, plaques, constituïts principalment pel β -amiloide o A β . L'A β és així la proteïna més específicament relacionada amb l'EA. L'A β 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 β 42 (de 42 aminoàcids) és comunament acceptat que constitueix el determinant de la neurotoxicitat en l'EA. 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 β ,



un llarg fragment extracel·lular anomenat sAPP β . El no amiloïdogenètic —que no rendeix A β — genera també un fragment soluble llarg denominat sAPP α .

La determinació de tau i P-tau en el líquid cefalorraquidi (LCR) s'ha mostrat amb potencial diagnòstic de l'EA però presenta falta d'especificitat davant d'altres taupaties i desordres neurològics. Per això s'han desenvolupat molts estudis sobre la determinació d'A β 42 com a marcador diagnòstic més específic. Quant a l'A β 42 com a biomarcador, es dona la paradoxa que el que hi ha en l'LCR d'EA 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 β en el cervell, ii) l'A β cerebral produït en excés al seu torn promou augment de fibril·lació, formació de plaques i queda segrestat en aquestes plaques amiloides. D'aquesta manera la quantitat d'A β que arriba a l'LCR resulta ser menor de la que es troba en subjectes sense plaques, és a dir, sense EA. Per això es fa difícil que l'A β en l'LCR pugui ser considerat un marcador primerenc o de progressió, i nous biomarcadors es fan necessaris.

En aquest context, altres fragments generats del processament d'APP, fragments que no fibril·len ni queden segrestats en plaques, s'han proposat com a marcadors alternatius d'LCR per a l'EA, particularment el sAPP β i el sAPP α . S'ha de tindre en compte que el sAPP β i el sAPP α són representatius del procés amiloïdogenètic / no amiloïdogenètic, i per tant de l'esperable desequilibri que es produeix entre els dos en l'origen i progressió de l'EA. Malgrat les altes expectatives, els resultats no han sigut encoratjadors, ja que els nivells de sAPP α i sAPP β en l'LCR no reflecteixen de manera adequada el desequilibri entre el processament amiloïdogenètic / no amiloïdogenètic, malgrat el conegut augment d'A β 42 cerebral. De fet, sembla que ni en el cervell la determinació sAPP α i sAPP β reflecteix adequadament el desequilibri cap al processament amiloide de l'APP. Això, s'entén, es deu al fet que l'APP és processat d'una manera excepcionalment ràpida, i en conseqüència els romanents basals de sAPP α i sAPP β no resultarien indicatius. Malgrat tot, el sAPP α i sAPP β en l'LCR continuen sent matèria d'estudi per molts grups en el camp.

El nostre grup va decidir realitzar un enfocament nou estudiant directament en extractes d'escorça cerebral d'EA i controls del patró de glicosilació d'APP. La glicosilació és un procés co- i postraducciona l específic del tipus cel·lular i està alterat en moltes patologies. Una incorrecta o alterada glicosilació determinaria canvis en la localització subcel·lular de la proteïna, la seua funcionalitat i ulterior processament proteolític. En els últims mesos hem aconseguit dotar d'entitat la nostra hipòtesi de treball i contrastar la prova de concepte. En extractes cerebrals de subjectes amb confirmació histopatològica d'EA, i mitjançant estudis d'interacció amb 2 lectines (Amb A i PHA; que reconeixen diferents sucres de glicoproteïnes), hem demostrat molt clares diferències en els patrons de glicosilació de sAPP α i sAPP β , la qual cosa demostra que unes certes glicofomes d'APP són processades preferencialment per la via no amiloïdogenètica, mentre que unes altres ho són per la via amiloïdogenètica. A més, hem demostrat un canvi en el patró de glicosilació de la sAPP α en subjectes amb EA, comparat amb controls;



cosa que indica una glicosilació d'APP alterada en el cervell de subjectes amb EA que afecta principalment les glicoformes processades per la via no amiloïdògena.

Encara que l'objectiu final serà la construcció d'un kit ELISA per a la seua ràpida aplicabilitat, l'objectiu concret per a aquesta anualitat és la validació com a biomarcador de l'alteració en la glicosilació d'APP en LCR de malalts d'EA i, per extensió, la seua utilitat diagnòstica. Actualment, amb els resultats obtinguts ja s'ha sol·licitat l'avaluació de patentabilitat, per la qual cosa, si l'avaluació és positiva, es protegirà mitjançant patent.

Tasques previstes

- T1. Anàlisi de glicosilació per interacció amb lectines de sAPP α i sAPP β en LCR de subjectes EA i controls i determinació de les sAPP per Western Blot amb anticossos específics. Es proposa fer l'anàlisi d'interacció amb lectines immobilitzades i estimació de nivells de glicoformes no lligades per Western Blot. S'assajaran col·leccions de 20 LCR d'EA i 20 LCR controls amb almenys dues lectines, la ConA i la PHA (assajos preliminars, incloure altres lectines de similar i diferents especificitats). Les incubacions amb les lectines, després d'aquests assajos preliminars, es realitzarien en un macroassaig simultani, però hauran de resoldre's de manera independent. Els assajos s'hauran de fer per duplicat i la glicoproteïna total, la no lligada a Amb A i la no lligada a PHA, s'assajaran per SDS-PAGE i es resoldran amb anticossos contra el sAPP α i el sAPP β . Per tant, de cada mostra es realitzaran almenys 6 determinacions, vegeu duplicats de les 3 condicions, per a cada anticòs i per a cadascuna de les 40 mostres. La capacitat d'assaig per Western Blot és de 15 mostres, i per experiència se sap que a vegades algunes mostres es transfereixen en condicions no òptimes, per la qual cosa s'estima que es pot requerir el doble de les condicions ressenyades, és a dir, de 16 a 32 assajos per a cadascun dels anticossos.
- T2. Assaig Lectin-Shift Assay. En funció dels resultats anteriors, particularment amb una de les lectines, també s'assajarà la tècnica del *lectin-shift assay* que consisteix a incloure lectina soluble durant la polimerització del gel i així poder assajar més mostres simultàniament sense incubar prèviament amb la lectina, és a dir assaig directe. Aquesta tècnica permet caracteritzar diferències qualitativament, no quantitativament.
- T3. Replicació en model cel·lular d'EA. Es determinarà si l'A β exogen és *de facto*, i com sospitem, el factor que determina l'alteració en la glicosilació de l'APP. En assajos en la línia cel·lular SH-SY5Y diferenciada a fenotip neural per tractament amb àcid retinoic o en cèl·lules d'ovari, CHO-PS70, que tenen l'avantatge de ser transfectes estables d'APP, es realitzarà tractament amb l'A β i s'analitzarà si modifica la glicosilació de l'APP i el seu processament per la via no amiloïdògena. Es planteja fer assajos en 2 cultius independents amb 5 repeticions de cada condició.



- T4. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.

Potencial i pla de transferència

Alt mitjà termini en sector salut.

A partir del biomarcador patentat, durant la següent anualitat es preveu desenvolupar un kit ELISA. Una vegada desenvolupat, la seua transferència cap al sector farmacèutic serà més senzilla. S'estima que això puga ocórrer en un parell d'anys.

Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en mostres de cervell de subjectes amb EA) a un TRL5 (components validats en entorn rellevant per a la seua aplicabilitat diagnòstica, l'LCR).

Propietat de la possible patent: 70% d'UMH-CSIC.

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Empreses/entitats col·laboradores: The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Center for Alzheimer Research

Fites i lliurables

- H1 (associat a T1, T2 i T3): Informe de resultats assaig Western Blot, Assaig Lectin-Shift Assay i replicació en model cel·lular
- H2 (associat a T4): Sol·licitud de patent del biomarcador.

Cronograma

Diagnosi de l'Alzhèimer - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Assaig Western Blot.												
T2. Assaig Lectin-Shift Assay.												
T3. Replicació en model cel·lular d'EA.											H1	
T.4 Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.												H2

Projecte 5. Amortiment viscoelàstic per a calçat esportiu basat en hialuronat sòdic

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 osteoartritic 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⁻¹. 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.

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 silicona, 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.

Aquesta proposta es basa en l'observació de com aquest compost, 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.

L'objecte del projecte consisteix, atés que el comportament de l'HA ja ha sigut avaluat en laboratori, a optimitzar la proporció adequada del seu ús dins de la sola d'una sabata, mantenint les seues propietats beneficioses per a les articulacions. Encara que el compost HA ja ha sigut patentat per a altres usos, actualment s'està avaluant la seua patentabilitat per a aquest nou cas d'aplicació.

Tasques previstes

- T1. Encapsulament. Definir les possibilitats d'encapsulament de l'AH d'alta concentració en la sola d'una sabata esportiva i cerca del sistema adequat per a incorporar a la sola (cavitat, bossa).
- T2. Experimentació. Confirmació experimental de la possibilitat de degradació de l'AH d'alta concentració i temps requerit (efecte de la temperatura i la compressió mecànica repetida).
- T3. Disseny i prova de la sola. Disseny de la sola amb AH d'alta concentració, amb definició del volum mínim requerit i nombre de punts d'emplaçament en la sola. Mesura experimental del canvi en l'absorció de força proporcionat a la sola per la presència de l'HA d'alta concentració.
- T4. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.

Potencial i pla de transferència

Molt alt a curt termini en sector calçat.



El resultat d'aquest projecte és directament transferible al sector del calçat. Proporcionarà al llicenciatarí de la patent un argument comercial diferencial per a una nova generació de calçat esportiu que prevé el desgast al qual són sotmeses les articulacions en situacions d'esforç principalment.

Resultats esperats

Es pretén passar d'un TRL4 actual (components validats en laboratori) a un TRL6 (tecnologia demostrada en entorn rellevant).

Propietat de la possible patent: 100 % d'UMH-CSIC.

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Institut tecnològic col·laborador: Inescop

Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Mètode d'encapsulament d'AH alta concentració
- H2 (associat a T2): Validació de l'AH alta concentració
- H3 (associat a T3): Prototip de sola validat
- H4 (associat a T4): Sol·licitud de patent

Cronograma

Amortiment viscoelàstic - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Encapsulament.				H1								
T2. Experimentació.					H2							
T3. Disseny i proves de la sola.											H3	
T.4 Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.												H4

Projecte 6. Deep Mental

Les patologies englobades en el grup de les psicosis són malalties complexes que sorgeixen majoritàriament durant l'adolescència amb una prevalença d'un 2 % en la població general. Es tracta d'una malaltia crònica d'etiologia multifactorial que s'ha relacionat amb factors predisposants (genètics, complicacions obstètriques i perinatals, entre altres) i amb factors precipitants (ús de substàncies i estressors vitals) i que afecta funcions cerebrals determinants per al funcionament en la vida social, familiar i personal



com les emocions, la percepció, el pensament i la conducta.

Per al correcte diagnòstic d'aquest grup de malalties és necessari un seguiment dels pacients a les unitats mentals dels hospitals d'almenys 24 mesos de duració en què es realitzen diferents entrevistes, protocols i proves fisiològiques amb l'objectiu de poder destriar entre esquizofrènia (una forma de psicosi de llarga duració) i brot psicòtic (una manifestació abrupta del que es podria considerar la simptomatologia positiva de l'esquizofrènia durant un breu període de temps). Les unitats d'atenció mental hospitalàries de referència atenen uns 2.600 pacients a l'any, dels quals uns 700 seran finalment diagnosticats com a esquizofrènics. Aquest fet posa de manifest que es tracta d'una malaltia complexa i costosa, en termes econòmics i personals, tant per a les entitats sanitàries com per als mateixos pacients i familiars. Segons dades de l'any 2018, el cost associat a l'esquizofrènia a Espanya va ser d'uns 8.000 milions d'euros, incloent-hi costos directes i indirectes; és a dir, aproximadament un 10 % del pressupost sanitari anual.

L'aplicació d'intel·ligència artificial (IA) té un gran potencial en aquest context i pot ser molt rellevant en el diagnòstic precís de cada pacient. L'ús d'aprenentatge automàtic podria ajudar a identificar combinacions de variables, ja recollides en aquestes unitats mentals, a què l'estadística convencional no pot arribar, i que possibilitaran la predicció anticipada del diagnòstic dins de les primeres setmanes a partir del primer episodi psicòtic, considerant factors familiars, ambientals, resposta al tractament, etc.

L'objectiu final és transferir i validar aquest model a les unitats d'atenció de primers episodis psicòtics o unitats mentals dels hospitals per a la millora dels serveis als ciutadans i la reducció de costos.

S'ha fet un estudi preliminar amb un nombre xicotet de mostres ($n=30$) i usant tècniques estadístiques clàssiques que mostrava que hi ha diferències estadístiques entre els dos grups (esquizofrènia i brot psicòtic). L'objectiu d'aquest projecte per a aquesta anualitat és dur a terme un model supervisat de classificació a partir d'algoritmes d'aprenentatge automàtic amb un major nombre de mostres per a validació. Per a això, es disposa inicialment de les dades de pacients ($n=1.000$) que han sigut recollides a les unitats d'atenció de primers episodis psicòtics dels hospitals de Sant Joan d'Alacant, Conca, Carlos III (Madrid), Bilbao i Hospital del Mar (Barcelona), i que es volen ampliar. Algunes de les variables i instruments de mesura recollits s'exposen a continuació:

- Quadern de recollida de dades (QRD) desenvolupat pel Psychosis and Addictions Research Group (PARG) per a pacients amb esquizofrènia i subjectes control que inclou les dades sociodemogràfiques i clíniques recollides habitualment.
- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Es tracta d'una entrevista diagnòstica estructurada heteroaplicada, de duració breu empleada per a la detecció i/o orientació diagnòstica dels trastorns psiquiàtrics.



- Positive and Negative Síndrome Scale (PANSS): Avaluja la síndrome positiva i negativa de l'esquizofrènia, i la psicopatologia general des d'un punt de vista dimensional (gravetat del quadre) i categorial (esquizofrènia positiva, negativa o mixta). Cada ítem es puntuja segons una escala tipus Likert de 7 graus d'intensitat.
- Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). Es tracta d'un instrument que consta d'un únic ítem puntuat entre 1 (màxim nivell de deterioració funcional) i 100 (màxim nivell de funcionament), valorat en funció de tres dimensions: nivell d'autonomia, funcionament social i funcionament ocupacional.
- MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Ha sigut desenvolupat per a avaluar la cognició en les persones diagnosticades d'esquizofrènia i altres que avaluen el rendiment dels següents dominis cognitius: velocitat de processament, atenció/vigilància, memòria de treball, aprenentatge verbal, aprenentatge visual, raonament i resolució de problemes, fluïdesa verbal i cognició social.
- Hinting Task: el test de les insinuacions és una de les proves més utilitzades per a la valoració de la teoria de la ment, específicament en esquizofrènia. Disposa d'una versió abreujada, adaptada al castellà. Consta de 10 històries breus, al final de cada història, un dels personatges deixa caure una indirecta. Es pregunta al subjecte el que ha volgut dir realment el personatge.
- Eyes Test. Avaluja la capacitat de reconèixer l'estat mental de les persones a través de la mirada. Al subjecte se li presenten 36 fotografies que recullen els ulls i les celles de persones dels dos sexes. El subjecte ha de triar d'entre quatre paraules, aquella que millor represente l'estat mental del subjecte que apareix en la imatge.
- Theory of Mind Picture Stories Task (ToM). Aquesta prova avaluja la teoria de la ment. Consta de sis històries que estan dividides en quatre vinyetes cadascuna que el subjecte ha d'ordenar de manera cronològica.
- The Awareness of Social Inferences Test (TASIT): Dissenyada per McDonald per a l'avaluació clínica de la teoria de la ment, avaluja la capacitat d'identificar les emocions, la capacitat de fer inferències d'estats mentals dels altres i la capacitat per a comprendre el significat de comentaris literals i diferenciar-los d'aquells que no ho són, com la ironia i el sarcasme.
- Índex de reactivitat interpersonal (IRI). Qüestionari heteroadministrat compost per 28 ítems que ofereix una mesura multidimensional de l'empatia a escala global i de l'empatia cognitiva i afectiva de manera específica

Tasques previstes



- T1. Aprovació. Aprovació del projecte per part del CEIC.
- T2. Preprocessament de dades. Recepció, gestió de bases de dades i anàlisi exploratòria de dades.
- T3. Anàlisi de dades. Entrenament i validació del model d'aprenentatge automàtic supervisat capaç de classificar entre 2 tipus de malalties que pertanyen al grup de la psicosi: 1) Esquizofrènia i 2) Brot psicòtic.
- T4. Resultats. Generació de l'informe de resultats.

Potencial i pla de transferència

Molt alt a curt termini en sector salut.

Es preveu en els pròxims dos anys desenvolupar un sistema d'ajuda al diagnòstic en nivell TRL7 integrat en els procediments diaris de presa de decisions dels pacients d'esquizofrènia i brots psicòtics. Aquest sistema podrà transferir-se a empreses TIC del sector salut que enriqueixen el seu portafolis de solucions en l'àmbit de les malalties mentals.

Resultats esperats

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

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH
- Institut tecnològic col·laborador: ITI

Fites i lliurables

- H1 (associat a T1): Projecte aprovat.
- H2 (associat a T2): Joc de dades de malalties de psicosi.
- H3 (associat a T3): Model d'aprenentatge automàtic supervisat.
- H4 (associat a T4): Informe de resultats.

Cronograma

Deep Mental - Tasques	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
T1. Aprovació.				H1								
T2. Preprocessament de dades.									H2			
T3. Anàlisi de dades.												H3
T.4 Resultats.												H4



Projecte 7. Confort Ocular

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 per a aquesta anualitat 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, amb què es completaria la fase TLR4. Partim 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 nostre grup d'investigació 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.

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. Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.

Potencial i pla de transferència

Molt alt a curt termini en sector salut.



Una vegada obtinguda la patent de la molècula validada, es pretén transferir al sector farmacèutic per a la seua explotació comercial.

Resultats esperats

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

Propietat de la possible patent: 100 % d'UMH-CSIC.

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH

Fites i lliurables

- H1 (associat a T2): Informe final dels assajos i molècula validada.
- H2 (associat a T3): 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.											H1	
T.3 Estudi, escriptura i sol·licitud de patent.												H2

A més de les seues activitats de suport en aquests projectes ja iniciats, la UCIE té previst realitzar el següent projecte addicional corresponent a la pròpia operativa de la UCIE-IN.

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 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 d'investigació 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 clau d'innovació i transferència tecnològica. Això inclou, entre altres coses, assistència a fires, jornades i trobades per a identificar tecnologies i tendències clau per a transferir, entre altres, en el sector biosanitari i les necessitats del mercat, jornades de formació en patents i altres eines de transferència tecnològica.
- T6. Formació en temes de *big data* i aprenentatge automàtic del personal de la UCIE per al millor impuls i gestió de projectes relacionats amb aquesta àrea.
- T7. Realització d'accions internes de l'IN per a estimular l'esperit de transferència entre els investigadors
- T8. 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.
- T9. 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 tenint en compte la seua rellevància, s'han identificat les següents accions i objectius principals dins d'aquesta activitat:
 - Assistència a fires. Amb independència que poguera haver-n'hi més al llarg de l'exercici, ja s'han identificat com a fires potencials interessants les següents: Foro Transfiere 2020, Farmaforum 2020y BioSpain 2020.
 - Reunions amb empreses. Un dels objectius principals de la UCIE per a enguany és donar a conèixer l'oferta tecnològica entre el teixit empresarial valencià. En aquest sentit, els objectius són:
 - Contactar amb 200 empreses valencianes dels sectors farma, salut i cosmètica presentant-los l'oferta tecnològica global de l'IN.
 - Reunir-se amb el 10 % de les empreses per a presentar-los de manera particular l'oferta tecnològica específica del seu interès i explorar possibilitats de transferència en qualsevol de les seues modalitats



[Handwritten signature]



GENERALITAT
VALENCIANA

TOTS
A UNA
VELA



AVI AGÈNCIA VALENCIANA
DE LA INNOVACIÓ



CSIC

UNIVERSITAT
Miguel Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Responsables i personal/instituts/entitats associats a aquest projecte

- Personal de la UCIE de l'IN
- Investigadors de l'IN associats a la UMH

Fites i lliurables

- H1: Informe anual de l'activitat UCIE.



[Handwritten signature]



Pressupost

Despeses subvencionables	Import
Despeses de personal	150.000 €
Despeses de contractes d'investigació i desenvolupament amb centres tecnològics o organismes d'investigació destinats de manera exclusiva al projecte.	30.000 €
Despeses de serveis externs de consultoria i assistència tècnica destinats de manera exclusiva al projecte.	20.000 €
Despeses de registre de drets de propietat industrial o intel·lectual derivades de l'execució del projecte	5.000 €
Despeses de material fungible i subministraments similars que es deriven directament del projecte.	15.000 €
Despeses d'inversió en equipament científic i resta de material inventariable necessari per al desenvolupament de les activitats.	5.000 €
Despeses derivades d'activitats de formació del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat amb les activitats del projecte	9.000 €
Despeses d'hostalatge i transport del personal propi de l'entitat sol·licitant vinculat amb les activitats del projecte	5.000 €
Despeses de publicació i difusió en àmbits empresarials dels resultats directament relacionats amb el projecte.	10.000 €
Cost de l'informe d'auditoria sobre els comptes justificatius de la despesa del projecte.	1.000 €
TOTAL	250.000 €



