



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

Especialización en Gestión de Tecnologías Innovadoras

Trabajo Final de Integración:

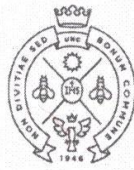
Plataforma de Anticuerpos Antineoplásicos

Autor: Dr. Fernando J. Irazoqui

Tutor: Dr. Pablo G. Manzo



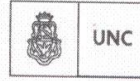
Plataforma de Anticuerpos Antineoplásicos by Fernando J. Irazoqui is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



FACULTAD
DE CIENCIAS
ECONÓMICAS



Escuela de
Graduados



Universidad
Nacional
de Córdoba



En la Ciudad de Córdoba, a los 26 días del mes de julio de dos mil dieciocho, el Sr. Fernando Irazoqui DNI: 14.473.854, presenta y defiende su Trabajo Final de Integración para la culminación académica de la Especialización en Gestión de Tecnologías Innovadoras.

El proyecto se titula "Plataforma de Anticuerpos Antineoplásicos", cuyo Tutor es el Dr. Pablo G. Manzo.

Integran el Tribunal Evaluador el Dr. Andres Colombo, el Dr. Jorge Jose Motta y la Esp. Marta Plasencia.

Se deja constancia que el trabajo ha sido calificado conocho..... (8) según escala de calificación especificada en el Reglamento de la Especialización.

Índice	Página
Agradecimientos	1
Resumen	2
Introducción General	3
Planteo de Problema	8
Antecedentes Técnicos	12
Hipótesis de Trabajo	16
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	18
Propuesta de Trabajo	19
Plan de Ejecución	23
Potencialidad de Protección de la Propiedad Intelectual	24
Etapas del Desarrollo Tecnológico	25
Análisis y Propuesta de Financiación	25
Flujo de Fondos	31
Gestión del Proyecto	33
Conclusión	34
Bibliografía	35
Anexo 1: Grupo de Trabajo	37
Anexo 2: Bases de la Convocatoria PICT Start Up	38
Anexo 3: Presupuesto Requerido	51

Dedicado a mis Padres y mis Hijas

Agradecimientos

Expreso aquí, mi sincero agradecimiento a las Instituciones que financiaron la realización de esta Especialidad: a la Secretaría de Ciencia y Tecnología, UNC, por el otorgamiento de media beca; y a la Prosecretaría de Vinculación Tecnológica de la Facultad de Ciencias Químicas, UNC, por el aporte de media beca.

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte de nuestra población por lo cual la sociedad reclama soluciones terapéuticas para los pacientes que padecen esta enfermedad. En los últimos años aparecieron en el mercado farmacéutico estrategias terapéuticas de inmunización pasiva con anticuerpos antineoplásicos que lograron valores de comercialización de 20.000.000 de dólares anuales en nuestro país, y en donde se trataron solo un pequeño porcentaje de los pacientes con tumores epiteliales. Solo en Argentina el mercado tiene la potencialidad de crecer 20 veces en los próximos 10 años. Si esto se extrapola a Sudamérica podría crecer más de 100 veces.

El presente proyecto propone generar múltiples anticuerpos con aplicaciones terapéuticas orientados a la producción de medicamentos para **inmunoterapia antineoplásica**, con el propósito de poder disponer de una estrategia terapéutica **personalizada** para el tratamiento de tumores epiteliales. En este proyecto se propone purificar de plasma humano normal anticuerpos naturales anti-antígenos asociados a tumores (como anticuerpos anti-antígenos Tn, sialil-Tn y T), que todos los individuos normales poseemos, los que se utilizarán como inmunoterapia pasiva a pacientes con tumores epiteliales.

Los antecedentes técnicos del proyecto se encuentran en una etapa de Laboratorio, y estos muestran que las dos poblaciones de anticuerpos obtenidas reconocen significativamente a tejidos humanos de carcinomas de riñón, mamas y colon, lo que genera altas expectativas sobre su potencial terapéutico. Es importante destacar que las especificidades de reconocimiento antigénico de estos anticuerpos son originales (esta propuesta no es generar biosimilares), por lo cual se resguardarán los derechos de propiedad intelectual mediante patentes.

Para poder avanzar a la siguiente etapa de desarrollo del presente proyecto se realizó un análisis de diferentes fuentes de financiamiento, de lo que se concluye que la solicitud de un PICT Start Up es la opción de subsidio más recomendable para este proyecto. También se analiza un Flujo de Fondos y la Gestión del Proyecto.

Introducción General

Las terapias antineoplásicas clásicas como quimioterapia y rayos γ , no tienen la capacidad de diferenciar específicamente entre el tejido normal del tumoral, lo que generan menor efectividad terapéutica, y muchos efectos adversos no deseables en los pacientes tratados.

La terapia de anticuerpos antineoplásicos pretende avanzar en una estrategia de mayor especificidad hacia el tumor, utilizando moléculas que reconozcan específicamente antígenos tumorales (**Figura 1**).

Desde hace tiempo se conoce de la importancia del sistema inmune en el desarrollo de tumores. Una de las evidencias más sólidas es la alta incidencia de tumores en pacientes inmunodeprimidos, como se puede evidenciar en los individuos que padecen SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Estos enfermos sufren procesos tumorales más frecuentemente que los individuos normales, mostrando que la inmunosupresión favorece la aparición de tumores (Rubinstein y col., 2014). Es

común que los pacientes con cáncer se encuentren inmunodeprimidos por lo cual la inmunoterapia pasiva, como lo es el tratamiento con anticuerpos antineoplásicos, tiene el propósito de restituir rápidamente la capacidad inmunológica del individuo para combatir el cáncer. En estos últimos años, el avance de la inmunoterapia contra el cáncer ha generado alto número de medicamentos dirigidos a potenciar la respuesta inmune contra los tumores. Estas terapias están compuestas de moléculas del sistema inmunitario (anticuerpos) dirigidas a atacar a la célula tumoral lo más específicamente posible. Es crítico, en este tipo de tratamientos, que la inmunoterapia sea dirigida a blancos antigénicos de las células tumorales (antígenos tumorales), para que la terapia sea específica contra las células tumorales, tengan la mayor efectividad posible, y con los menores efectos colaterales. Es por esto que un punto clave en el desarrollo de este tipo de terapia es definir el antígeno al que estará dirigida la respuesta inmune terapéutica.

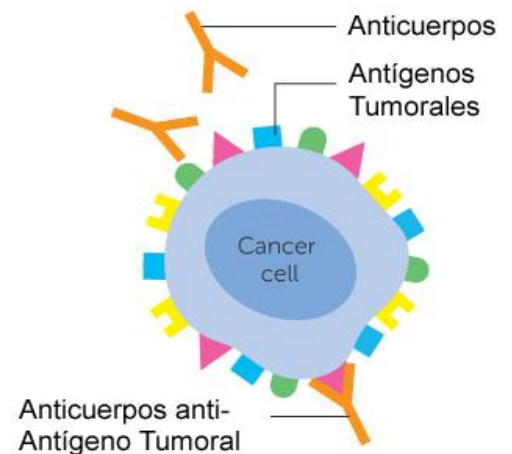


Figura 1: Representación esquemática de distintos antígenos expuestos en una célula tumoral que pueden ser reconocidos por anticuerpos.

En este proyecto se pretende producir una plataforma de anticuerpos con propiedades terapéuticas, en particular orientados a la producción de medicamentos para **inmunoterapia antineoplásica**. La propuesta se basa en la obtención de anticuerpos antineoplásicos a través de un método biotecnológico que le confiera una marcada especificidad y efectividad, características que los diferencian de los ya existentes en el mercado. Como estrategia de trabajo, se plantea aprovechar la defensa anti-tumoral que poseen individuos sanos, para aplicarla luego a pacientes enfermos que poseen tumores epiteliales.

El proyecto plantea entonces, ampliar las opciones disponibles hoy en el mercado farmacéutico sobre productos terapéuticos destinados a inmunoterapia antineoplásica, partiendo de la base de que el grupo de trabajo cuenta con el conocimiento y la experiencia necesaria para llevar adelante la propuesta.

En la actualidad la industria farmacéutica ofrece estrategias terapéuticas de inmunoterapias antineoplásicas, dirigidas a distintos tipos de tumores, basadas principalmente en la inmunización pasiva. Los anticuerpos terapéuticos que se generan en el presente proyecto son también de aplicación en inmunizaciones pasivas a pacientes que padecen tumores epiteliales. La ventaja particular y distintiva de estos nuevos productos se basa en la especificidad antigénica original que posee, característica que los diferencia ampliamente de los productos comercialmente disponibles como medicamentos. Esta diferencia se debe principalmente al método utilizado para la síntesis de los antígenos glucídicos. Esta propuesta utiliza la ingeniería de glicanos orientada a reducir la flexibilidad molecular con el propósito de lograr un mayor reconocimiento por parte de los anticuerpos. Esta reducción en la flexibilidad se consigue mediante la incorporación de pequeños residuos químicos en regiones cercanas al enlace glicosido del glicano. Ninguno de los productos disponibles hoy en el mercado utiliza esta estrategia de síntesis antigénica.

Otra particularidad diferencial de esta propuesta, respecto a los medicamentos hoy disponible en el mercado farmacéutico antitumoral, es que este producto consiste en anticuerpos policlonales humanos en lugar de anticuerpos monoclonales de ratones humanizados. Esto implica que, por un lado las inmunoglobulinas humanas serán mejor aceptadas y menos rechazadas por los seres humanos que las de ratón humanizado, y por otro lado los anticuerpos policlonales, por sus múltiples variantes de reconocimiento al

antígeno, son más efectivos en su capacidad de reconocimiento a células tumorales que los monoclonales. La metodología de síntesis de antígenos glucídicos asociados a tumores que aquí se aborda, y la posterior obtención de anticuerpos que los reconozcan, implica un desarrollo biotecnológico altamente innovador para esta región geográfica.

El tratamiento oncológico mediante anticuerpos por inmunización pasiva es una de las estrategias terapéutica de mayor crecimiento en el mercado farmacéutico en los últimos años, y sobre la cual aun hay muchas expectativas de una gran contribución a mejorar la salud de la población.

En la actualidad existen en la Argentina pocos laboratorios que comercializan anticuerpos para este tipo de tratamiento. Por ejemplo, se puede citar al Laboratorio ELEA que comercializa al anticuerpo Rituximab con el nombre de Novex. Nimotuzumab es comercializado en Argentina por el Laboratorio CAIF con el nombre comercial de Cimaher, a un precio al público de \$ 91.131.- los 200 mg (4 frascos ampollas inyectables de 50 mg). Por lo cual el costo de cada gramo de este anticuerpo antineoplásico es de 455.655.- ($91.131/0,2$) pesos.

Asimismo, grandes empresas farmacéuticas internacionales son los protagonistas más importantes en el mercado farmacéutico actual: Cetuximab es producido por el Laboratorio Merck Serono, y comercializado con el nombre de Erbitux. El precio al público de este medicamento es \$ 102.454.- por cada vial de 100 ml con 5 mg/ml. O sea que cada gramo de anticuerpo cuesta 204.908.- ($102.454/0,5$) pesos.

Panitumumab es comercializado por el Laboratorio Raffo, bajo el nombre de Vectibix. Su precio final es de \$ 49.274.-, cada frasco ampolla de 100 mg. Generando un precio de 492.740.- ($49.274/0,1$) pesos por cada gramo de anticuerpo.

Trastuzumab es producido y comercializado por el Laboratorio Roche, con el nombre de Herceptin. El precio de los 440 mg de este anticuerpo es de \$ 88.562.-, por lo cual cada gramo de esta proteína cuesta 201.277.- ($88.562/0,44$) pesos.

El laboratorio Roche también comercializa los anticuerpos Pertuzumab bajo el nombre de fantasía de Perjeta. El envase de 14 ml que conteniendo 420 mg de anticuerpo tiene un precio es de \$ 123.947.-, lo que hace que el precio final de cada gramo de anticuerpo sea de 295.111.- ($123.947/0,42$) pesos.

Ipilimumab es un anticuerpo comercializado por el Laboratorio Bristol con el nombre de Yerboy. Los 200 mg de este anticuerpo tienen un precio de \$ 492.335.-, por lo cual cada gramo de proteína cuesta 2.461.675.- ($492.335/0,2$) pesos

El volumen de ventas a nivel nacional de los anticuerpos antineoplásicos es de aproximadamente U\$D 20.000.000/año (\$ 500.000.000/año). Este cálculo corresponde al producto de 1000 pacientes tratados por año, siendo que el costo aproximado para cada paciente es de U\$D 20.000 (\$ 500.000).

El Instituto Nacional del Cáncer (ICN), Ministerio de Salud Argentino estima que solo en nuestro país hay más de 100.000 nuevos casos de cáncer por año (<http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>). Estos números sugieren un constante crecimiento en el mercado de las terapias con anticuerpos antineoplásicos para los próximos años, ya que actualmente solo el 1% de los pacientes que padecen tumores han podido acceder a estas inmunoterapias antitumorales en nuestro país. Si los pacientes con tratamiento personalizado lograra alcanzar al 20% de los enfermos con esta patología, el mercado crecerá 20 veces.

La estrategia de purificación de anticuerpos antineoplásicos de inmunoglobulinas humanas permite aumentar muchas veces el valor de comercialización del gramo de inmunoglobulina. Por ejemplo, el laboratorio farmacéutico que produce la Gammaglobulina-T, lo comercializa a un precio final al público de \$623/g de inmunoglobulina humana. Por otro lado, si analizamos a el más económico de los medicamentos antineoplásicos antes descriptos, Roche comercializa anticuerpos purificados de aplicación con el nombre Herceptin a \$201.277/g. De la relación entre estos dos ejemplos ($201.277/623=323$), se observa que se incrementa en más de 323 veces el **valor agregado** del medicamento mediante la purificación de anticuerpos antineoplásicos. Mientras que si analizamos el caso del medicamento Yerboy (del Laboratorio Bristol) el incremento del valor agregado es de más de 3950 veces ($2.461.675/623=3951$).

Mediante el análisis del precio específico que tienen estos anticuerpos se puede apreciar el alto valor relativo que poseen estos productos respecto a otros (**Figura 2**). Los países centrales de la economía mundial se caracterizan por tener la capacidad de generar productos con alto valor agregado. Si esa fuese la estrategia de política económica de nuestro país, este proyecto de TFI representa una posibilidad de producir bienes que ayuden a un mejor posicionamiento del nuestro país en el contexto de la economía internacional.

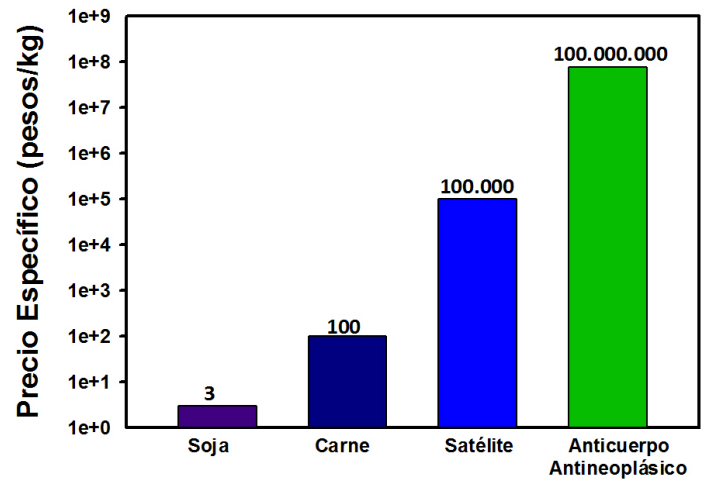


Figura 2: Comparación del Precio Específico (pesos/kilo) de distintos productos generados en nuestro país.

En este proyecto se pretende generar múltiples anticuerpos contra diferentes antígenos tumorales, con el propósito de ofrecer una batería de anticuerpos que puedan ser aplicables en terapia oncológica. Con lo cual, así se puede ofrecer la posibilidad de una terapia antineoplásica personalizada, ya que previo al tratamiento se podrá determinar para cada paciente en particular cual o cuales de los anticuerpos disponibles reconoce más específicamente al tumor, y así tener más posibilidades de éxito en la terapia antineoplásica.

El mercado objetivo son empresas farmacéuticas nacionales e internacionales interesadas en know how o en la producción de estos antígenos y anticuerpos. Estos datos muestran la oportunidad de negocio que existe en esta línea de trabajo.

Planteo del Problema

O-glicanos y cáncer

El fenotipo de células tumorales se halla significativamente influenciado por la presencia de diversos glicoconjugados como glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos. Estas cadenas de glicanos están involucradas en mecanismos de protección celular, ya sean tanto físicos como bioquímicos, participando además en eventos de reconocimientos específicos mediados por carbohidratos. Cadenas glucídicas de O-glicanos del tipo mucinas son frecuentemente sintetizadas con aberraciones estructurales por células tumorales (Brockhausen, 2006), resultando en una alterada comunicación célula-célula. La biosíntesis de O-glicanos del tipo mucinas es una modificación post-traducciona en la que participan glicosiltransferasas como catalizadores que se ubican en el Golgi, siendo esta organela un importante sensor de la homeostasis celular. Células de tumores epiteliales comúnmente muestran reducida o nula actividad de core2 beta6GlcNAc-transferasa y core3 beta3GlcNAc-transferasa, las que están involucradas en la síntesis normal de O-glicanos del tipo mucinas. La baja expresión de estas enzimas resulta en una biosíntesis trunca de cadenas de O-glicanos, las que ahora exponen regiones crípticas que normalmente se encuentran ocultas (Hanisch y Ninkovic, 2006; Chugh y col., 2015). Algunos ejemplos de estos antígenos asociados a tumores son el antígeno Tn (GalNAcalfa-Ser/Thr) y el antígeno T (Galbeta3GalNAcalfa-Ser/Thr) (Kumar y col., 2005; Karsten y Goletz, 2015). El antígeno T y estructuras relacionadas son frecuentemente expuestas por células de tumores epiteliales derivadas de tejido de mamas y colon (Goletz y col., 2003). La expresión de O-glicanos truncos en células tumorales ha sido asociada a la aparición de inmunosupresión en el huésped (Agrawal y Longenecker, 2005). Por otra parte, altas concentraciones de glicofomas exponiendo antígenos Tn y T en suero se correlacionan directamente con la progresión y la agresividad tumoral (Kawaguchi y col., 2005; Smorodin y col., 2013), e inversamente con la sobrevida de pacientes con tumores pulmonares (Takanami, 1999). En la adhesión de metástasis, el antígeno T juega un rol clave en la interacción de células de tumores de mamas y próstata con específicas lectinas expresadas por las células endoteliales (Yu y col., 2007).

Propiedades químicas de glicanos

Los glicanos son biopolímeros constituidos por monosacáridos, los cuales poseen propiedades diferenciales en relación a proteínas y ácidos nucleicos como la capacidad de generar una mayor diversidad estructural utilizando el mismo número de monómeros (Gabius y col., 2002). El monosacárido, unidad constituyente de las cadenas de glicanos, es un polialcohol con alta densidad de residuos HCOH que típicamente forman estructuras cíclicas rígidas (anillos). El grupo hidroxilo (OH) de azúcares tiene un rol central en la interacción de glicanos con proteínas. Este átomo de oxígeno es un híbrido sp^3 , que genera un arreglo tetrahedral de dos pares de electrones apareados y un protón. Cada residuo hidroxilo puede ser parte de dos uniones puente hidrógeno como aceptor y una como dador (Weis y Drickamer, 1996). Esta es la razón por la cual los glicanos tienen una alta capacidad de codificar información para interactuar con receptores. Un sistema de alta densidad codificante es esencial para una rápida y eficiente comunicación célula-célula a través de una interacción de superficie. El exquisito requerimiento de ambos lados del sistema de reconocimiento torna a la complejidad estructural del sistema en una virtud bioquímica. Estudios de la flexibilidad de glicanos por modelado molecular (simulaciones en mecánica y dinámica molecular) y espectroscopia NMR muestra que ciertas oligosacáridos tienen conformaciones altamente favorecidas, y que una forma particular de baja energía es favorecida por la interacción (Gabius y col., 2004). Un oligosacárido es una cadena de anillos rígidos conectados por uniones flexibles del tipo C-O-C'. La existencia de movimientos intramoleculares rápidos explican los frustrantes intentos en obtener cristales de glicanos. La unión acíclica de los carbohidratos del antígeno T involucra a un O como puente entre Gal y GalNAc. La flexibilidad conformacional está determinada por la capacidad de rotación alrededor de esta O unión. El ángulo de torsión φ (O5-C1-O-C3') y el ψ (C1-O-C3'-C2') corresponde a la rotación alrededor de las uniones C1-O y O-C3', respectivamente. El ángulo φ está determinado principalmente por un efecto exo-anomérico involucrando los pares de electrones apareados del átomo de oxígeno de la unión glicosídica, mientras que el ángulo ψ está determinado por interacciones estéricas y uniones puente hidrógenos entre residuos y el solvente (Wormald y col., 2002).

Bioingeniería de glicanos

La ingeniería de glicanos es un área emergente de la investigación, la que posee numerosas aplicaciones (Allison y Grande-Allen, 2006; Li y col., 2016). Esta bioingeniería implica una manipulación molecular que pretende cambiar propiedades estructurales determinadas. Por ejemplo, la ingeniería de N-glicanos de la gp120 del HIV mejora la respuesta inmune a la glicoproteína. La sustitución del ácido siálico terminal de N-glicanos por el residuo alfaGal incrementa la respuesta humoral y celular contra el gp120 del HIV, generando una original plataforma de partida en la búsqueda de una efectiva terapia profiláctica (Abdel-Motal y col., 2006). Un hallazgo de suma relevancia en el diseño antígenos asociados a tumores (AAT) es la descripción de antígenos químicamente bien definidos/caracterizados, y los antígenos Tn y T son moléculas atractivas de estudiar para este propósito. Estas son antígenos embriogénicos propios de peso molecular reducido y naturaleza glucídica. Una de las características propias de glicanos es la flexibilidad molecular. La unión entre monosacáridos es mediada por la propiedad bivalente de un átomo de oxígeno, la cual es conocida como unión glicosídica. Esta flexibilidad es considerada como el factor determinante en la incapacidad de altas concentraciones de glicanos para formar cristales (Pereira y col., 2006). A esta falta de rigidez de la unión glicosídica se le atribuye ser la causa de su variable antigenicidad glucídica (Wormald y col., 2002). Basados en estos datos se propone reducir la flexibilidad de la unión glicosídica de los antígenos T y Tn haciendo ingeniería de glicanos, y utilizar estos antígenos en la purificación de anticuerpos que serán ensayados en terapias de inmunización pasiva.

Anticuerpos y cáncer

Existen previos reportes de que el nivel de anticuerpos anti-antígeno T del tipo IgG en pacientes con cáncer gástrico es significativamente menor que en individuos normales. Pacientes con cáncer gástrico que poseen alto nivel de anticuerpos anti-antígeno T del tipo IgG (fuertes respondedores) muestran significativamente mayor tasa de sobrevivida que los respondedores débiles (Kurtenkov y col., 2003; Smorodin y col., 2013). Dejando así evidencias de la relevancia de los niveles de anticuerpos anti-antígeno T en el pronóstico y sobrevivida de pacientes con cáncer. Estos resultados sugieren fuertemente que la restitución de los niveles normales de anticuerpos policlonales humanos anti-antígeno T y

Tn deberían mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con tumores epiteliales.

Actualmente existen diferentes ejemplos en la industria farmacéutica sobre anticuerpos monoclonales de ratón utilizados en inmunizaciones pasiva en el tratamiento de tumores como lo son el Rituximab (*Mabthera*® Roche), principalmente utilizado en linfomas y Trastuzumab (comercializado como Herceptin® por Roche) aplicable en cáncer de mamas. Estos son algunos ejemplos de medicamentos antineoplásicos que muestran relevancia terapéutica actual, y en los cuales se utiliza la estrategia de inmunización pasiva como terapia contra el cáncer.

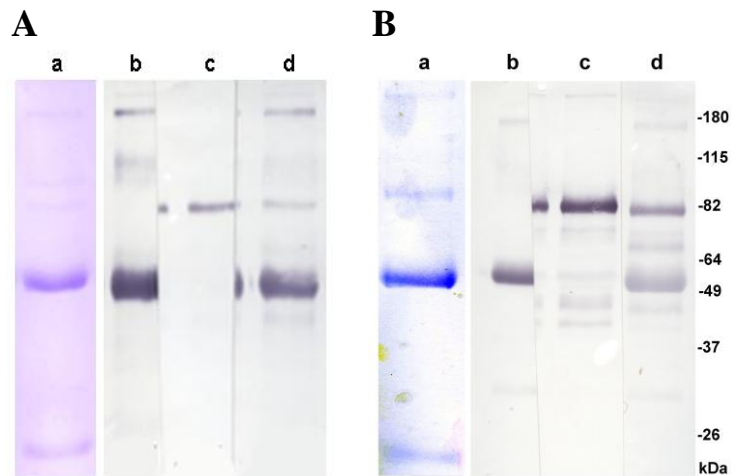
Antecedentes Técnicos

Los estudios preliminares se enfocaron en la obtención y análisis de dos poblaciones de anticuerpos purificadas de plasma humano normal, utilizando un antígeno T y un antígeno Tn. Los anticuerpos obtenidos, que fueron purificados por cromatografía de afinidad, fueron analizados en su capacidad de reconocimiento antigénico por ELISA y ELISA competitivo utilizando carbohidratos relacionados como inhibidores de la interacción. Por otra parte, se estudió la capacidad de estos anticuerpos en reconocer carcinomas humanos originados en distintos tejidos mediante inmunohistoquímica a través de Tissue Microarrays (TMA).

La **Figura 3** muestra las proteínas eluídas de la columna cromatográfica en la que se inmovilizó una variante de antígeno T (**A**) y Tn (**B**). El grado de pureza proteica y el tipo de inmunoglobulina fue determinada por SDS-PAGE teñido con Azul Brillante de Coomassie para proteínas totales y western blot para observar el tipo de inmunoglobulina purificada. Las proteínas eluídas se las sembró por cuatriplicado en un gel de poliacrilamida, en (**a**) se lo coloreó con Azul Brillante de Coomassie, mientras que las otras calles se analizaron por Western blot utilizando anticuerpos anti-IgG (**b**), anti-IgM (**c**) y anti-Igs totales (**d**) humanas.

Aquí se puede apreciar que la principal banda proteica teñida por Azul Brillante de Coomassie corresponde a la cadena pesada de inmunoglobulinas en ambas situaciones, lo que muestra el adecuado grado de pureza obtenido. Cuando estos anticuerpos fueron analizados por ELISA (**Figura 4**), se observa que utilizando iguales cantidades proteicas de muestra de inmunoglobulinas totales humanas en comparación con las muestras

Figura 3: Análisis de las proteínas obtenidas mediante cromatografía de afinidad utilizando un antígeno T (**A**) o Tn (**B**) inmovilizado. Cada muestra se sembró por cuatriplicado en geles de poliacrilamida para analizar el grado de pureza proteica mediante tinción con Azul Brillante de Coomassie (**a**), o por western blot para detectar la presencia de cadena pesada de IgG humana (**b**), de IgM humana (**c**) o de inmunoglobulinas totales humanas (**d**).



inmunoglobulinas eluidas de las columnas, se puede apreciar un importante aumento en la actividad específica de los anticuerpos purificados, lo que dice que la cromatografía de afinidad funcionó correctamente.

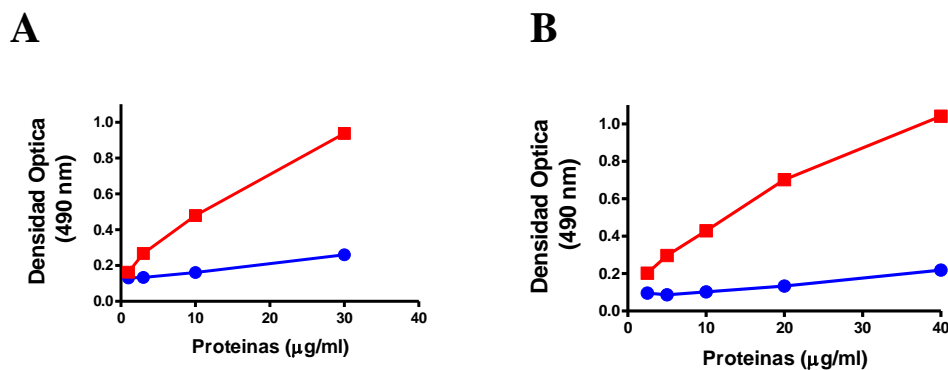


Figura 4: ELISA directo de especificidad de reconocimiento del anticuerpo purificado con el antígeno utilizado en su purificación. Reconocimiento al antígeno T (**A**) o Tn (**B**) de los anticuerpos eluidos de cada columna cromatográfica (rojo) y comparación con la muestra originales de donde se purificaron los anticuerpos (azul).

Mediante ensayos competitivos en donde a los anticuerpos purificados anti-antígeno T se los preincubó con diferentes concentraciones de Gal β 3GalNAc α Bzl y los anti-antígeno Tn con GalNAc α Bzl, se pudo apreciar una importante inhibición en la interacción de los anticuerpos, respectivamente (**Tabla 1** y **2**). Glucosa (Glc) fue utilizado como control negativo. Estos resultados muestran la especificidad del reconocimiento a glicanos de los anticuerpos obtenidos.

Tabla 1

Anticuerpos anti-antígeno T				
Carbohidrato Inhibidor (%)	6 (mM)	3 (mM)	1,5 (mM)	0,75 (mM)
Gal β 3GalNAc α Bzl	39	24	5	5
Glc	6	5	3	4

Tabla 2

Anticuerpos anti-antígeno Tn				
Carbohidrato Inhibidor	6	3	1,5	0,75
(%)	(mM)	(mM)	(mM)	(mM)
GalNAcαBzl	32	33	31	5
Glc	4	2	1	2

Por otra parte, se estudió la capacidad de estos anticuerpos en reconocer cortes histológicos de carcinomas humanos en formato de TMA para poder analizar un mayor número de tejidos utilizando volúmenes menores de anticuerpos. El análisis de los anticuerpos anti-antígeno T y anti-antígeno Tn obtenidos arrojaron los resultados mostrados en la **Tabla 3** (TMA de adenocarcinoma de mamas humano) y **Tabla 4** (TMA de adenocarcinoma renal humano).

Tabla 3

TMA	Anticuerpo	Anticuerpo
Cáncer mamas	anti-T	anti-Tn
Positivos	8 (32%)	11 (44%)
Negativos	17 (68%)	14 (56%)
Totales	25 (100%)	25 (100%)

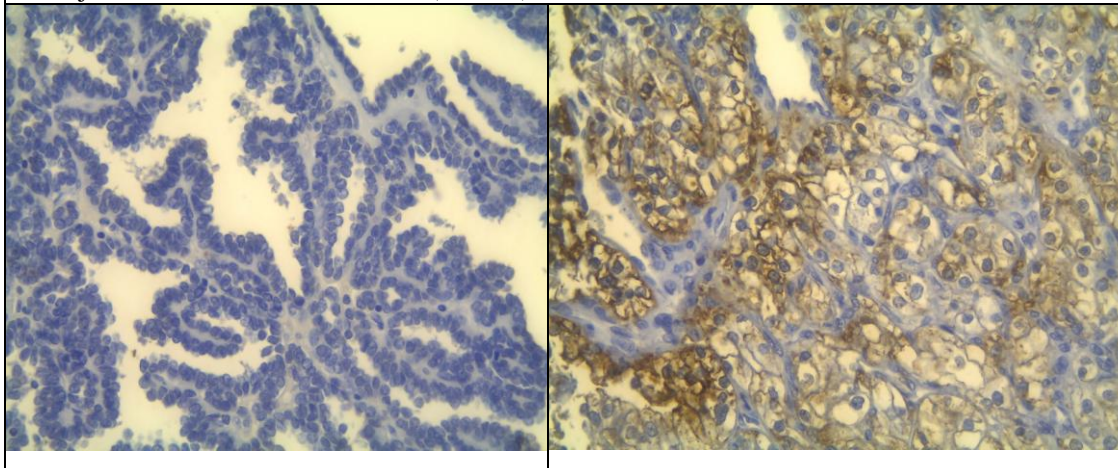
Tabla 4

TMA	Anticuerpo	Anticuerpo
Cáncer renal	anti-T	anti-Tn
Positivos	45 (83 %)	48 (89 %)
Negativos	9 (17 %)	6 (11%)
Totales	54 (100 %)	54 (100%)

Aquí se puede apreciar que los anticuerpos anti-antígenos Tn purificados reconocen el 44% de los carcinomas humanos de mamas y el 89% de los carcinomas renales humanos. Mientras que los anticuerpos anti-antígeno T obtenidos dieron un reconocimiento positivo en 32% de carcinomas de mamas y 83% de carcinomas renales humanos. Es de destacar

que Herceptin (anticuerpo comercializado por Roche) reconoce solo el 25% de tumores de mamas humanos, o sea menor grado de reconocimiento que los aquí obtenidos. En la **Figura 5** se muestran ejemplos representativos de lo observado en los TMA. A la izquierda se aprecia un carcinoma renal que muestra una tinción negativa con el anticuerpo anti-antígeno T, mientras que a la derecha se muestra una tinción positiva (marrón) de un tejido tumoral renal humano en el que se analizó el anticuerpo anti-antígeno Tn. Ninguno de los anticuerpos obtenidos mostró reconocimiento a células humanas normales.

Figura 5. Reconocimiento de los anticuerpos obtenidos a tejidos de carcinomas humanos mediante TMA. Ejemplo de falta de reconocimiento por parte del anticuerpo anti-antígeno T a un tejido de carcinoma renal humano (izquierda), y un reconocimiento positivo del anticuerpo anti-antígeno Tn a otro tejido de carcinoma renal humano (derecha).



Estas evidencias sugieren que la estrategia general de obtención de anticuerpos antineoplásicos humanos es adecuada, y justifica la continuidad de estudios que demuestren la capacidad terapéutica de estos anticuerpos.

Construcción de la Hipótesis de Trabajo

Basado en que:

- Las concentraciones de anticuerpos anti-antígeno Tn y anti-antígeno T se hallan disminuidas en pacientes que padecen tumores epiteliales.
- Los pacientes con tumores epiteliales con muy bajos niveles de anticuerpos anti- antígeno Tn y anti-antígeno T tienen una evolución más agresiva de la enfermedad, mientras que la enfermedad tumoral cursa en forma menos nociva y la sobrevida es mayor si los pacientes poseen concentraciones sanguíneas más altas de dichos anticuerpos.
- La inmunización pasiva con anticuerpos antineoplásicos ha aparecido recientemente en el mercado farmacéutico mostrando importantes efectos beneficiosos (ejemplos como Herceptin y MabThera).
- Los antecedentes técnicos del presente proyecto demuestran que la estrategia propuesta de purificación de anticuerpos de inmunoglobulinas humanas es adecuada para el objetivo planteado.
- La especificidad antigénica de los anticuerpos obtenidos es la esperada.
- Estos anticuerpos reconocen significativamente carcinomas humanos.

La hipótesis del proyecto es que la utilización de anticuerpos humanos anti-antígenos T y Tn como terapia antineoplásica personalizada en pacientes con tumores epiteliales mejorará la evolución de la enfermedad y prolongará la sobrevida de los individuos, generando así un evidente beneficio en la calidad de vida de las personas afectadas y a la sociedad en general.

Objetivo General

Este proyecto propone generar múltiples anticuerpos con aplicaciones terapéuticas orientados a la producción de medicamentos para **inmunoterapia antineoplásica**, con el propósito de desarrollar una estrategia terapéutica **personalizada**. En el presente proyecto se pretende purificar de plasma humano normal anticuerpos naturales anti-antígenos asociados a tumores (como anticuerpos anti-antígenos Tn, sialil-Tn y T), que todos los individuos normales poseemos, los que se proponen como inmunoterapia pasiva a pacientes con tumores epiteliales.

Esta propuesta consiste en la generación de una plataforma de anticuerpos policlonales humanos antineoplásicos con propiedades terapéuticas superadoras respecto a los monoclonales de ratón humanizados que actualmente están disponibles en el mercado farmacéutico. Es importante destacar que aquí se pretende generar una plataforma de anticuerpos antineoplásicos cuyas especificidades de reconocimiento antigénico son originales, por lo cual se llevarán adelante acciones para resguardar los derechos de propiedad intelectual mediante patentes.

Objetivos específicos

El presente proyecto tiene el desafío de que los antígenos glucídicos sintetizados permitan obtener anticuerpos policlonales humanos que reconozcan a células tumorales con un alto grado de especificidad, como también que los mismos posean propiedades biológicas que representen un significativo avance en el tratamiento terapéutico de pacientes que padecen procesos tumorales.

Por lo cual se desarrollará la siguiente estrategia de trabajo:

1-Síntesis de antígenos modificados y obtención de anticuerpos específicos

- a) Se sintetizarán derivados glucídicos de glicoconjugados, frecuentemente sobreexpresados en células de tumores epiteliales, que serán utilizados como **antígenos** en la purificación de anticuerpos.
- b) Mediante la inmovilización de los antígenos a soportes, se realizarán cromatografías de afinidad para la purificación de los diferentes **anticuerpos** que reconozcan antígenos tumorales.
- c) Se analizará la **especificidad** de los anticuerpos obtenidos en su capacidad de reconocer células tumorales en cortes de tejidos humanos mediante inmunohistoquímica utilizando *tissue microarrays* (TMA).

2-Propiedades antineoplásicas de los anticuerpos obtenidos

- a) Utilizando células tumorales humanas en cultivo se analizará la capacidad de los anticuerpos obtenidos para inhibir la **proliferación** y **migración** de células tumorales, como también se determinará la relevancia de estos anticuerpos en la generación de **apoptosis** en dichas células.
- b) Utilizando un modelo animal, de ratones nude y células tumorales humanas, se pretende estudiar la significancia terapéutica de la inmunización pasiva de los anticuerpos obtenidos sobre el **desarrollo tumoral**, la **capacidad metastásica** y la **sobrevida animal**.

3-Herramientas descriptas en la carrera.

Aplicar al proyecto propuesto la herramientas que contiene esta carrera.

Propuesta de Trabajo

Bioingeniería de glicanos

Con el propósito de reducir la flexibilidad de rotación de los glicanos para que se generen estructuras más estables que puedan ser fácilmente reconocidos por anticuerpos, aquí se hará énfasis en estudiar los antígenos Tn y T. Modificaciones químicas en los átomos 2 y 6 del azúcar terminal, ya que estas son posiciones laterales y próximas al C1, afectan la rotación alrededor de la unión glicosídica (C1-O-C3') del antígeno T y de GalNAc a Ser/Thr en el antígeno Tn. La incorporación de residuos químicos en carbonos más distantes de C1 como lo son C3 o C4 del monosacárido terminal tiene menor efecto en tratar de conseguir un glicano más rígido. Distintos residuos hidrofóbicos serán ensayados con el propósito de descifrar el fino equilibrio entre la necesaria modificación para disminuir la flexibilidad y la menor alteración posible del glicano que mejore la antigenicidad del glicano. Para este fin se utilizarán programas de computación con funciones energéticas MM2 del tipo HYPERCHEM (Sendra y col., 2009). El cálculo de mínimos energéticos de estas estructuras en función de los distintos ángulos de rotación ϕ y ψ son presentados mediante gráficos de Ramachandran. De aquí se deberá elegir la menor modificación topológica que genere la mayor rigidez posible al glicano.

Síntesis de glicoconjugados

Secuencias peptídicas de mucinas humanas como MUC1 (HGVT SAPDTRPAPGSTAPPA) y MUC2 (PTTTPITTTTTVTPTPTGTQT) son producidas por síntesis química (Invitrogen, Sigma). Luego los carbohidratos se unirán covalentemente ayudados por la acción de glicosiltransferasas recombinantes. En primer lugar se utilizan polipeptidil GalNAc-transferasa expresada en células de insectos (HiFi) para generar la primer glicosilación obteniéndose el antígeno Tn (GalNAc α -MUC). Luego de purificar el glicopéptido por HPLC, se lo somete a una segunda glicosilación para generar el antígeno T (Gal β 3GalNAc α -MUC), lo que es catalizado por una Gal-transferasa específica recombinante. Nuevamente estas muestras se someterán a purificación por HPLC y se analizará el grado de glicosilación por espectrometría de masa (Sendra y col., 2009).

Asialoglicoforina es otra proteína que se estudia en nuestro laboratorio ya que esta posee 15 sitios de O-glicosilación con secuencias de oligosacáridos perfectamente conocidas. Por otra parte, mucina submaxilar ovina es una importante fuente de glicanos con terminales α -GalNAc sobre los cuales también se puede trabajar.

Obtención de anticuerpos humanos anti-antígenos tumorales

Columnas cromatográficas serán armadas utilizando diferentes glicoconjugados unidos covalentemente a Sepharosa activada. A los soportes de antígenos tumorales inmovilizados se les ofrecerá inmunoglobulinas de plasma humano normal (Gammaglobulina-T, Laboratorio de Hemoderivados, UNC). Los anticuerpos presentes en plasma humano normal que reconozcan específicamente al antígeno tumoral inmovilizado serán retenidos en la columna cromatográfica. Luego lavar la columna con buffer de pH neutro, los anticuerpos retenidos en la columna serán eluidos utilizando un buffer Tris-Glicina 0,2 M de pH ácido (2,8). El eluido se recibe en buffer alcalino para neutralizar rápidamente el pH de elución. Los eluidos se dializan contra buffer Tris pH neutro, se concentran por centrifugación en Centrífuga, para su posterior análisis (Sendra y col., 2010).

Caracterización de la especificidad de unión de los anticuerpos purificados

Una vez purificados los anticuerpos, se estudiarán su especificidad de reconocimiento antigénico. Diferentes glicoconjugados se adsorberán a diversas superficies para analizar la capacidad de interacción de los anticuerpos purificados. Tanto glicopéptidos sintéticos como glicoproteínas naturales serán ensayados mediante ELISA. A los ligandos adheridos a poliestireno para ELISA se les ofrecerá distintas diluciones de los anticuerpos purificados, los que serán revelados por anticuerpos secundarios marcados. Utilizando una batería de diferentes antígenos se determinará el principal reconocimiento de cada anticuerpo purificado.

Una mayor descripción de la especificidad de reconocimiento a glicanos se realizará implementando ensayos de ELISA competitivos. En estos ensayos se preincubarán los anticuerpos con diferentes concentraciones de carbohidratos (monosacáridos, disacáridos y glicósidos relacionados a GalNAc y Gal β 3GalNAc) antes de ofrecerlos a la placa multiorificios que tiene adsorbido el antígeno asociado a tumores (Sendra y col., 2010).

Reconocimiento a células de cortes de tejidos tumorales humanos

Utilizando la metodología de *Tissue microarray* se puede estudiar la capacidad de un anticuerpo en el reconocimiento de una gran batería de cortes de tejidos con el propósito de determinar si alguna de las poblaciones de anticuerpos obtenidos reconoce preferentemente determinados tumores humanos. Esta técnica tiene la ventaja de poder analizar un gran número de distintos tejidos tumorales utilizando cantidades reducidas de anticuerpos mediante tinciones del tipo

inmunohistoquímicas. Estos estudios se realizarán a doble ciego, los que serán realizados como servicios a terceros en la Fundación para el Progreso de la Medicina (9 de Julio 1053, Córdoba).

Reconocimiento de células tumorales humanas de líneas de cultivo

Mediante inmunofluorescencia y citometría de flujo se analizará la capacidad de los anticuerpos purificados para reconocer distintas líneas de células tumorales humanas (HT29, T47D, MCF7, Caco-2, HeLa, etc). Dicha interacción será inhibida por diferentes carbohidratos y antígenos sintetizados tratando de dilucidar el grado de participación de cada estructura glucídica en el reconocimiento de células tumorales (Sendra y col., 2010).

Efecto de los anticuerpos obtenidos sobre la proliferación celular

Se estudiará la proliferación celular de las distintas líneas de tumores epiteliales humanos ante la presencia de los anticuerpos purificados. Estos experimentos se desarrollarán utilizando ³H-timidina (Yu y col., 1997) o el kit CyQUANT Cell Proliferation Assay de Molecular Probes. Se espera encontrar que los anticuerpos purificados posean algún efecto anti-proliferativo en líneas de células tumorales.

Efecto sobre la viabilidad celular

Se realizarán análisis de viabilidad celular e inducción de apoptosis mediada por los anticuerpos purificados sobre diferentes líneas celulares tumorales por medio de citometría de flujo mediante el kit anexina V- 7AAD (Span y col., 2002). Aquí se determinará en forma relativa la capacidad de los diferentes anticuerpos en generar apoptosis de células tumorales humanas.

Efecto de los anticuerpos purificados en la movilidad de células tumorales

La migración celular se analizará mediante el ensayo de herida utilizando líneas celulares de tumores epiteliales humanos cultivadas en placas de 96 orificios. A dichas células adherentes se les raspará el fondo con un tips estéril y mediante microscopía se mediará la velocidad en que las células van cubriendo la herida. Previamente se agregarán al medio de cultivo las distintas concentraciones de anticuerpos purificados y controles como inmunoglobulinas totales, o albumina sérica humana (Deol y col., 2011). Mediante una comparación relativa a los controles se determinará si los anticuerpos anti-antígenos T y Tn poseen propiedades de reducir la velocidad de migración de células tumorales.

Influencia de la inmunización pasiva sobre el desarrollo tumoral y la sobrevida animal

Ratones nude BALB/c implantados con distintas líneas tumorales humanas (T47D, MCF-7, HeLa, HT29, Caco-2) serán tratados con los anticuerpos purificados obtenidos por la utilización los diferentes antígenos glucídicos preparados. El implante de células tumorales por vía subcutánea permitirá evaluar el efecto de los anticuerpos en el desarrollo del crecimiento tumoral, para lo cual se miden los diámetros del tumores y se calcula se volumen tumoral (Sendra y col., 2009). Mediante la inyección de células tumorales al torrente sanguíneo (vía intracardíaca o vena de la cola), se evaluará la capacidad de los anticuerpos purificados en inhibir la diseminación metastásica de tumores en los distintos órganos, los cuales serán analizados mediante estudios histopatológicos (Stevenson y col., 2007). En las dos condiciones experimentales previamente descritas, implante tumoral subcutáneo o endovenoso, se analizará si los anticuerpos purificados en estudio poseen algún efecto en la sobrevivida animal. De esta manera se determinaran los efectos terapéuticamente beneficiosos en cada uno de los anticuerpos purificados por cromatografía de afinidad (Reed y col., 2007).

Plan de Ejecución

Cronograma de Trabajo	Primer año	Segundo año	Tercer año
Bioingeniería de glicanos: Síntesis de glicoconjugados			
Obtención de anticuerpos anti-antígenos tumorales			
Caracterización de los anticuerpos purificados			
Reconocimiento de células tumorales humanas			
Efecto de los anticuerpos sobre la proliferación y viabilidad celular			
Efecto de los anticuerpos purificados en la movilidad de células tumorales			
Influencia de la inmunización pasiva sobre el desarrollo tumoral y la sobrevida animal			

Potencialidad de Protección de la Propiedad Intelectual

Como consecuencia de los alentadores resultados conseguidos en el presente proyecto, que se pueden apreciar en la sección de Antecedentes Técnicos, se contactó previamente a la Oficina de Propiedad Intelectual de CONICET y de la Universidad Nacional de Córdoba. Ambas oficina coincidieron en que los requisitos para hacer una patente de anticuerpos son muchos, es extremadamente laborioso, y para lo cual se necesita un gran presupuesto, requerimiento que no se dispone en el presente.

Es por esto que la propuesta de hacer patentes sobre los antígenos modificados recobra significancia. Los anticuerpos requieren de los antígenos para ser obtenidos, por lo cual de esta manera se resguarda derechos sobre el objeto necesario para obtener los anticuerpos terapéuticos.

Es por esto que mediante patentes se pretende resguardar derechos sobre los antígenos modificados, para estos los requerimientos son menores, y por consiguiente, están al alcance de la presente propuesta. Por otro lado, este grupo de trabajo ya ha generado patentes sobre otros antígenos de glicanos modificados, por lo cual se considera que la factibilidad de conseguir este resguardo de propiedad intelectual es mucho mayor.

A continuación se describen patentes gestionadas por el grupo de trabajo hasta el presente:

Nacionales

Irazoqui FJ, Nores GA. Síntesis de un glicoconjugado del disacárido de Thomsen-Friedenreich con capacidad inmunogénica. (AR023530A1 Acta # P000101800. Septiembre 4, 2002). UNC-CONICET. Concedido el 28/12/2007 bajo el número AR023530B1.

Irazoqui FJ, Sendra VG, Nores GA. Inmunógeno modificado del disacárido de Thomsen-Friedenreich (TFD), procedimiento de elaboración, composiciones que lo contiene, usos y métodos de tratamiento. 20/11/2007 (P 070105146). CONICET/UNC. Concedido el 29/08/2011 bajo el número AR063868B1.

Internacionales

Irazoqui FJ, Sendra VG, Nores GA. Thomsen-Friedenreich modified immunogen (TFD), preparation procedure, compositions comprising it, uses, and treatment methods. Pub No: WO/2009/066245, Publication Date: 28/05/2009, International Application No: PCT/IB2008/054850. Applicants: CONICET-UNC.

Etapa del Desarrollo Tecnológico

El presente desarrollo se encuentra en etapa de Laboratorio, lográndose importante experiencia y conocimiento sobre esta línea de trabajo en particular. Una instancia posterior, podría ser la concreción de un convenio de transferencia de conocimiento (know how) a una empresa interesada, o conseguir un financiamiento para avanzar a una etapa de mayor desarrollo del proyecto, que permita aproximarse a una instancia de generación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT).

Análisis de Herramientas de Financiamiento

Basado en el estado de avance del proyecto como en la conformación del grupo de trabajo (ANEXO 1), algunas de las posibilidades de financiamiento que se podría considerar serían:

a) FONARSEC-EMPRETECNO

1- OBJETIVO

Fortalecer las capacidades y consolidación de las Empresas de Base Tecnológica constituidas bajo el financiamiento EMPRETECNO PAEBT 2009. Se buscará sostener el ritmo de crecimiento de dichas empresas a través de: ampliar su visión de mercado y expansión comercial, generar elementos de innovación que les permita competir en mercados nacionales e internacionales, generar planes para la atracción de financiamiento de capital de riesgo y otros inversionistas, mejorar las habilidades empresariales, incrementar las ventas y la generación de empleo, reducir gastos y costos productivos haciendo a las nuevas empresas más eficientes.

2- BENEFICIARIOS

Empresas de Base Tecnológica constituidas en el marco de la línea de financiamiento EMPRETECNO – PAEBT 2009 de la ANPCYT. Dichas empresas deberán contar, al momento de su postulación, con el cumplimiento de los siguientes hitos exigidos en dicha convocatoria:

- Acreditación de la constitución de la EBT;
- Acreditación de la cesión de los bienes adquiridos por los miembros del CAPP mediante el subsidio a la EBT;
- Plan o Modelo de Negocios aprobado;

- Informe Técnico aprobado2;
- Haber ejecutado, al menos, el 90% del subsidio adjudicado y rendido, al menos, el 90% de los aportes de contraparte comprometidos.

.....

Del análisis de los objetivos y beneficiarios de este subsidio se puede apreciar que esta solicitud implica la generación de una EBT por lo cual es necesario tener un producto validado y de rápida comercialización para mostrar que el proyecto es factible. En el estadio actual del presente proyecto, se observa que todavía es necesario generar más resultados experimentales que le den más solidez y factibilidad a esta propuesta. El estado actual de desarrollo muestra que la fecha de comercialización de los primeros productos no es tan inmediata. Esto afectaría significativamente la concreción de un Plan de Negocio confiable en los tiempos que impone la convocatoria.

b) FONTEC

1. Introducción

El Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba (MinCyT) a través de la Secretaría de Gestión en Ciencia y Tecnología, convoca a la presentación de Proyectos de Innovación Científica-Tecnológica para la adjudicación de Aportes No Reembolsables a ser financiados por el Fondo Tecnológico Córdoba (FONTEC), creado por Decreto Nro. 1734/08 del Poder Ejecutivo de la Provincia de Córdoba.

Esta convocatoria promueve el desarrollo de proyectos de media/alta intensidad científico-tecnológica articulados entre el sector científico/tecnológico y el sector productivo de la provincia. Podrán presentarse a ésta convocatoria personas humanas y jurídicas radicadas en la provincia de Córdoba.

Los sectores productivos y áreas de aplicación priorizados en esta convocatoria son:

- Biotecnología
- Genética y genómica animal, vegetal y humana
- Nanotecnología
- Alimentos.
- Mecatrónica

- Diseño industrial
- Tecnología de impresión 3 D y microelectrónica
- Nuevos materiales
- Química Fina
- Tecnologías de energías sustentables. Tecnologías de gestión ambiental sustentable.
- Tecnología para la discapacidad
- Tecnología para Medios y Contenidos.
- Salud Humana: farmacología, medicamentos, instrumental, prótesis, biomodelos, etc.
- Metalmecánica (tecnologías: aeroespacial, maquinaria agrícola y autopartistas, ind. alimentación)
- Tecnologías de la Información y Comunicaciones, con proyectos orientados en forma excluyente a las siguientes áreas de aplicación: i) tecnología educativa; ii) salud: (procesamiento de imágenes, monitoreo en tiempo real, software y hardware) iii) juegos infantiles para desarrollo de habilidades psicomotrices; iv) Robótica – Domótica (software y hardware); v) aplicaciones para gestión del conocimiento basadas en IA, Machine Learning, Big Data, entre otras tecnologías.

Además podrán ser objeto de este beneficio, áreas no priorizadas, muchas de las cuales estén directamente relacionados con sectores productivos o economías regionales integrados a cadenas de valor globales, como bienes de capital industriales, agroindustriales y agroalimentarios, los cuales tienen gran impacto económico y social.

2. Objetivo

La presente convocatoria tiene como objetivo general desarrollar acciones para promover las fases iniciales del proceso de innovación tecnológica, para la mejora de la competitividad de las actividades productivas y de servicios de la Provincia de Córdoba basadas en la gestión del conocimiento científico tecnológico.

Para ello, el Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba (MINCyT) financiará parcialmente con aportes no reembolsables, proyectos de innovación y desarrollo científico-tecnológico de media/alta intensidad, que permita al solicitante articular e insertarse en el sistema de incubación y aceleración de empresas localizadas en la Provincia, la Agencia Córdoba Innovar y Emprender, el Programa Emprende Industria Córdoba, entre otras.

Los proyectos a financiar serán de “*Desarrollo Tecnológico*” que acrediten una alta concentración de conocimientos científicos-tecnológicos embebidos y deberán estar orientados a:

- Desarrollo de tecnología de media/alta intensidad a escala piloto, prototipo o laboratorio.
- Producción de soluciones a problemas conducentes a la obtención de productos o procesos con una elevada integración de tecnologías de frontera.

En el caso que el solicitante requiera obtener una patente para el desarrollo tecnológico propuesto, se podrán incluir en el presupuesto del proyecto los gastos que requiera la preparación y/o presentación de solicitudes de patentes de las novedades o soluciones desarrolladas.

Esta convocatoria promueve la articulación de las capacidades emprendedoras, innovadoras y de vinculación de la sociedad con el Sistema Científico-Tecnológico local, para garantizar el acceso y puesta en valor del conocimiento.

3. Solicitantes

Serán solicitantes de instrumento:

- Persona/s humana/s que propongan un proyecto innovador concreto que transforme conocimiento científico tecnológico en un prototipo o proceso funcional, con capacidad de lograr cambios económicos y sociales en los distintos sectores y áreas priorizados y que al momento de la presentación no estén inscriptos en la AFIP o sólo se encuentren inscriptos en el régimen de monotributo, con domicilio legal en el territorio de la Provincia de Córdoba.
- Personas humanas y jurídicas inscriptas y legalmente constituidas que satisfagan la condición de Micro empresa¹ perteneciente a alguno de los sectores productivos y áreas de aplicación priorizadas.

4. Proyectos Elegibles

En todos los casos, las personas humanas o jurídicas que presenten proyectos deberán cumplir con las condiciones de elegibilidad que se enuncian a continuación:

- a) Capacidad técnica, administrativa y económica suficiente para ejecutar el proyecto,
- b) Aptitud comercial para colocar el producto o servicio en el mercado,
- c) Capacidad financiera para asumir los compromisos emergentes del proyecto,
- d) Asociación con una Unidad de Vinculación Tecnológica (UVT),
- e) Nominación de un tutor científico-tecnológico.

5. Financiación

El monto máximo de financiamiento por proyecto de desarrollo tecnológico será de hasta pesos cuatrocientos cincuenta mil (\$ 450.000). En ningún caso se otorgarán subsidios sólo para patentar un desarrollo tecnológico.

Se financiará hasta un setenta por ciento (70%) del costo total del proyecto, debiendo la contraparte aportar no menos del treinta por ciento (30%) restante.

.....

Del análisis de los requisitos de la solicitud de este subsidio se considera que el presente proyecto puede satisfacer los requerimientos del llamado, excepto el inciso b) del punto 4. *Proyectos Elegibles*, ya que la etapa de comercialización se encuentra aun bastante distante en el tiempo.

c) PICT START UP

Los proyectos PICT Start Up están orientados a promover la transformación de los conocimientos y habilidades acumuladas por un grupo de investigación, en nuevas competencias tecnológicas aplicables en el mercado de productos, procesos o servicios, para los cuales exista una demanda social o un mercado comprobable.

Los beneficiarios de estos subsidios serán las Instituciones públicas o privadas sin fines de lucro radicadas en nuestro país a las que pertenecen los grupos de investigación ejecutores de los proyectos. Las Instituciones Beneficiarias (IB) deberán contar con personería jurídica y una adecuada capacidad legal, técnica y administrativa para asumir las obligaciones que derivan del beneficio.

Las presentaciones se fundarán en propuestas de generación de conocimiento original y/o innovativo, científico y/o tecnológico, con objetivos definidos que incluyan una explícita metodología de trabajo y conduzcan a productos y resultados verificables y evaluables. Asimismo, las presentaciones deberán fundamentar la potencialidad tecnológica, el posible valor comercial a futuro, y el impacto de sobre el mercado de bienes y servicios.

Los proyectos deberán dar lugar a:

- Un prototipo de producto/servicio y las pruebas necesarias para mostrar su funcionalidad

- Resultados innovativos con factibilidad de explotación comercial.

.....

Del análisis de esta convocatoria se puede observar que este proyecto cumple con los requisitos requeridos, como también el formato del grupo de trabajo (ANEXO 1). Por otra parte, esta convocatoria tiene la virtud de ser una ventanilla abierta de llamado permanente (poseen tres evaluaciones anuales) y que el monto de dinero del subsidio a otorgar es mayor que el del FONTEC (como se aprecia en el ANEXO 2 donde se describen las bases del llamado completa del PICT START UP). Es por esto que se considera que este subsidio es el recomendado para el presente proyecto.

En el caso que como resultado de la solicitud del subsidio PICT START UP, se otorgue dicho financiamiento, se deberá presentar un **Plan de Negocio** (Flujo de Fondos) a los seis meses del primer desembolso. Para lo cual se propone establecer una alianza estratégica con una empresa (como podría ser el Laboratorio de Hemoderivados, UNC) a la cual se le venderá los antígenos sintetizado en una escala de gramos. Para los ensayos realizados en la escala de Laboratorio es suficiente con trabajar en la escala de miligramos, pero para luego pasar a los ensayos clínicos se requiere aumentar la escala 1000 veces para pasar a la escala de gramos de antígenos sintetizados. De esta manera se propone un Flujo de Fondos con esas características.

Durante el primer año se producirá 10 gramos de antígenos, el segundo 30 y el tercer año 60 gramos; como se detalla en el Flujo de Fondos de la **Figura 6**.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		0	1	2	3			
2	Ventas		300000	900000	1800000		Precio / masa (\$/g)	30000
3	Costos variables		-87840	-263520	-527040		Año	Producción (g)
4	Costos fijos						1	10
5	Comisiones						2	30
6	Gastos Venta						3	60
7	Gastos Admin.							
8	Depreciación obra física							
9	Depreciación maquinaria		-2900	-2900	-2900			
10	Amort. intangibles		-2000	-2000	-2000		Costos Variables	
11	Utilidad bruta		207260	631580	1268060		Insumos de laboratorio	
12	Contribuciones		72541	-221053	-443821		Materia prima	
13	Utilidad neta		134719	410527	824239		Mano de obra	
14	Depreciación obra física						Servicios de energia	
15	Depreciación maquinaria		2900	2900	2900			
16	Amort. intangibles		2000	2000	2000		Costos Fijos:	
17	Terreno	0					Alquiler del espacio	
18	Obra física	0					Servicios de telefono	
19	Maquinaria	0					Servicios de Agua	
20	Inversión desarrollo	-320000	-320000	-320000			Insumos comunes Limpieza	
21	Intangibles							
22	Cap. Trabajo	0						
23	V. desecho							
24	Flujo de caja	-320000	-180381	95427	829139			
25								
26	Periodo de Recupero:		\$ -500.381	\$ -404.954	\$ 424.185			
27								
28								
29								
30								
31								
32							Valor Actual Neto (VAN):	\$ 96.776,84
33							Tasa Int. de Retorno (TIR):	27%
34								

Figura 6: Flujo de Fondos en donde se analiza el Período de Recupero, VAN y TIR para el Plan de Negocio propuesto.

Situándonos en que el grupo de trabajo se localiza en la UNC, este no deberá afrontar costos fijos como alquiler del lugar de trabajo, ni servicios de teléfono, agua corriente ni limpieza del establecimiento. Sí, se deberá los afrontar costos variables de materia prima e insumos requeridos para generar los entregables, los cuales se incrementan con el aumento de la producción. También se considera la depreciación de la maquinaria y la amortización de intangibles. Debido al contexto del presente proyecto, por el momento no se abonaran comisiones, ni habrá gastos de administración y ventas. Como consecuencia de estar inserto en

la Universidad, el proyecto deberá abonar una contribución del 35% sobre la utilidad bruta que se distribuirá entre el Departamento de Química Biológica, el CEQUIMAP, la Facultad de Ciencias Químicas, y la Universidad Nacional de Córdoba. El otorgamiento de este PICT START UP significará que se dispondrá de tres cuotas de 320.000 pesos, una por año. Como producto del análisis de la situación planteada, se puede apreciar que el Flujo de Fondo permite generar un Recupero de la Inversión después de tres años, con un VAN de 96.776 pesos y un TIR del 27%, lo cual muestra un escenario optimista sobre la evolución del proyecto.

Asumiendo que el financiamiento solicitado ha sido otorgado, se describe a continuación la **Gestión del Proyecto**:

Para conseguir los objetivos propuestos en el plazo de tiempo establecido y con el presupuesto aprobado se elabora la siguiente estrategia.

Se generará:

- 1-una WBS (Work Breakdown Structure) o estructura de descomposición del trabajo, en donde deberá constar todo el alcance del proyecto. Lo que no esta especificado en la WBS está fuera del proyecto.
- 2-un Diagrama de Red en donde se establece el orden jerárquico de los entregables.
- 3-un cronograma de entregables, en donde se establecen las fechas de culminación de cada entregable para poder conseguir los objetivos en el tiempo establecido.
- 4-la identificación del personal responsable de cada entregable.

A modo de ejemplo para el proyecto propuesto se incluye una parte de la WBS del proyecto desarrollado (**Figura 7**).

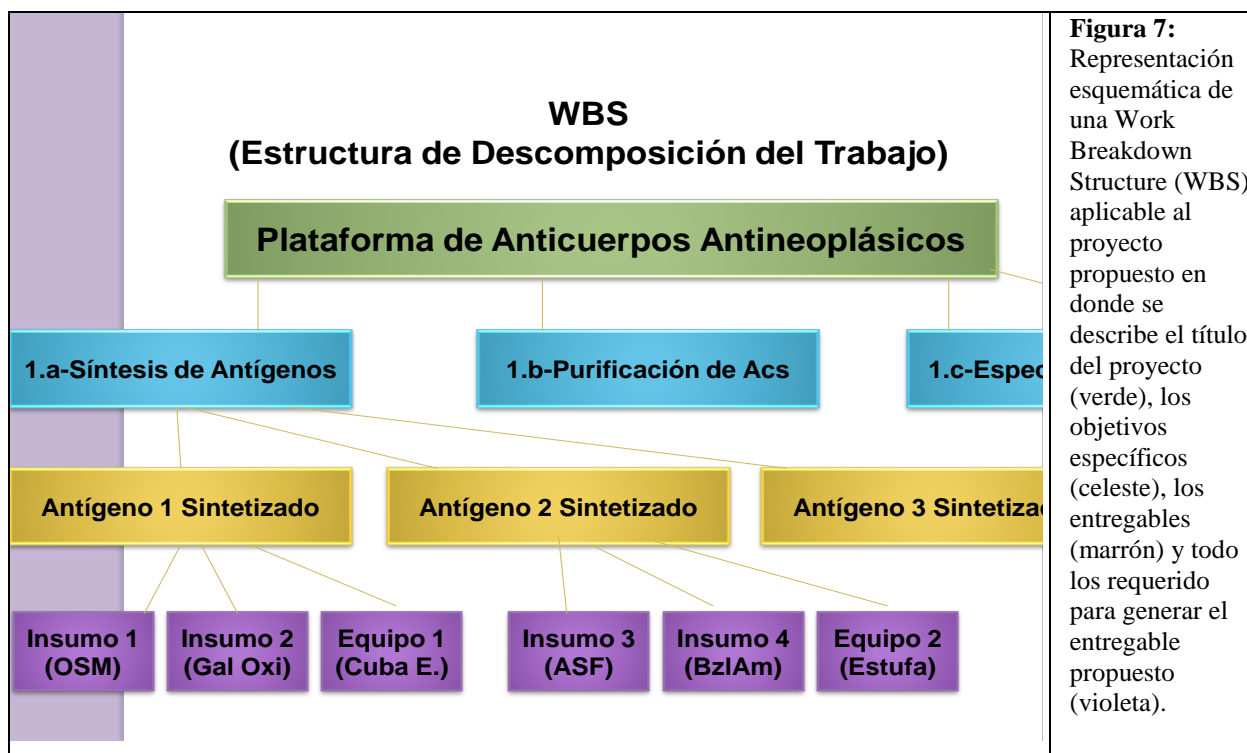


Figura 7: Representación esquemática de una Work Breakdown Structure (WBS) aplicable al proyecto propuesto en donde se describe el título del proyecto (verde), los objetivos específicos (celeste), los entregables (marrón) y todo lo requerido para generar el entregable propuesto (violeta).

Conclusión:

Valiéndose de las herramientas descritas en la carrera de EGTI como: Estudio de Mercado (Emprendedorismo), Descripción Técnica del Proyecto (Formulación de Proyectos), Análisis de Financiamiento (Estrategias de Financiamiento para Proyectos Innovadores.), Flujo de Fondos (Plan de Negocios Tecnológicos), Gestión del Proyecto (Gerenciamiento de Proyectos Tecnológicos) y Proyecto de Innovación Tecnológica (Vinculación Tecnológica), se recomienda la solicitud de un subsidio PICT Start Up para continuar con el desarrollo del presente proyecto.

Bibliografía

- Abdel-Motal U, Wang S, Lu S, Wigglesworth K, Galili U. (2006) Increased immunogenicity of human immunodeficiency virus gp120 engineered to express Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R epitopes. *J. Virol.* **80**, 6943-6951.
- Agrawal B, Longenecker BM (2005) MUC1 mucin-mediated regulation of human T cells. *Int. Immunol.* **17**, 391-399.
- Allison DD, Grande-Allen KJ. (2006) Review. Hyaluronan: a powerful tissue engineering tool. *Tissue Eng.* **12**, 2131-2140.
- Brockhausen I (2006) Mucin-type O-glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. *EMBO Rep.* **7**, 599-604.
- Chugh S, Gnanapragassam VS, Jain M, Rachagani S, Ponnusamy MP, Batra SK (2015) Pathobiological implications of mucin glycans in cancer: Sweet poison and novel targets. *Biochim Biophys Acta.* **1856**, 211-225.
- Deol YS, Nasser MW, Yu L, Zou X, Ganju RK. (2011) Tumor-suppressive effects of psoriasin (S100A7) are mediated through the β -catenin/T cell factor 4 protein pathway in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *J Biol Chem.* **286**, 44845-44854.
- Ferguson K, Yadav A, Morey S, Abdullah J, Hrysenko G, Eng JY, Sajjad M, Koury S, Rittenhouse-Olson K (2014) Preclinical studies with JAA-F11 anti-Thomsen-Friedenreich monoclonal antibody for human breast cancer. *Future Oncol.* **10**, 385-399.
- Gabius HJ, André S, Kaltner H, Siebert HC. (2002) The sugar code: functional lectinomics. *Biochim. Biophys. Acta* **1572**, 165-177.
- Gabius HJ, Siebert HC, André S, Jiménez-Barbero J, Rüdiger H. (2004) Chemical biology of the sugar code. *Chembiochem.* **5**, 740-764.
- Goletz S, Cao Y, Danielczyk A, Ravn P, Schoeber U, Karsten U (2003) Thomsen-Friedenreich antigen: the "hidden" tumor antigen. *Adv. Exp. Med. Biol.* **535**, 147-162.
- Hanisch FG, Ninkovic T (2006) Immunology of O-glycosylated proteins: approaches to the design of a MUC1 glycopeptide-based tumor vaccine. *Curr. Protein Pept. Sci.* **7**, 307-315.
- Karsten U, Goletz S (2015) What controls the expression of the core-1 (Thomsen-Friedenreich) glycotope on tumor cells? *Biochemistry (Mosc).* **80**, 801-807.
- Kawaguchi T, Takazawa H, Imai S, Morimoto J, Watanabe T. (2005) Lack of polymorphism in MUC1 tandem repeats in cancer cells is related to breast cancer progression in Japanese women. *Breast Cancer Res. Treat.* **92**, 223-230;
- Kumar SR, Sauter ER, Quinn TP, Deutscher SL (2005) Thomsen-Friedenreich and Tn antigens in nipple fluid: carbohydrate biomarkers for breast cancer detection. *Clin. Cancer Res.* **11**, 6868-6871.
- Kurtenkov O, Klaamas K, Sergejev B, Chuzmarov V, Miljukhina L, Shljapnikova L (2003) Better survival of Helicobacter pylori infected patients with early gastric cancer is related to a higher level of Thomsen-Friedenreich antigen-specific antibodies. *Immunol. Invest.* **32**, 83-93.

- Li X, Rao X, Cai L, Liu X, Wang H, Wu W, Zhu C, Chen M, Wang PG, Yi W. (2016) Targeting Tumor Cells by Natural Anti-Carbohydrate Antibodies Using Rhamnose-Functionalized Liposomes. *ACS Chem Biol.* **11**, 1205-1209.
- Pereira CS, Kony D, Baron R, Müller M, van Gunsteren WF, Hünenberger PH. (2006) Conformational and dynamical properties of disaccharides in water: a molecular dynamics study. *Biophys. J.* **90**, 4337-4344.
- Reed MJ, Karres N, Eyman D, Cruz A, Brekken RA, Plymate S. (2007) The effects of aging on tumor growth and angiogenesis are tumor-cell dependent. *Int. J. Cancer* **120**, 753-60.
- Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. (2014) Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* **28**, 453-465.
- Sendra VG, Zlocowski N, Ditamo Y, Copioli S, Tarp MP, Bennett EP, Clausen H, Roth GA, Nores GA, Irazoqui FJ (2009) Glycan bioengineering in immunogen design for tumor T antigen immunotargeting. *Mol Immunol.* **46**, 3445-3453.
- Sendra VG, Zlocowski N, Nores GA, Irazoqui FJ. (2010) Anti-idiotypic antibody mimicking a T-antigen-specific lectin inhibits human epithelial tumor cell proliferation. *Immunol Cell Biol.* **88**, 787-94.
- Smorodin E, Sergeyev B, Klaamas K, Chuzmarov V, Kurtenkov O (2013) The relation of the level of serum anti-TF, -Tn and -alpha-Gal IgG to survival in gastrointestinal cancer patients. *Int J Med Sci.* **10**, 1674-1682.
- Span LF, Pennings AH, Vierwinden G, Boezeman JB, Raymakers RA, de Witte T (2002) The dynamic process of apoptosis analyzed by flow cytometry using Annexin-V/propidium iodide and a modified in situ end labeling technique. *Cytometry* **47**, 24-31.
- Stevenson JL, Varki A, Borsig L. (2007) Heparin attenuates metastasis mainly due to inhibition of P- and L-selectin, but non-anticoagulant heparins can have additional effects. *Thrombosis Res* **120**, S107-111.
- Takanami I (1999) Expression of Thomsen-Friedenreich antigen as a marker of poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Oncol. Rep.* **6**, 341-344.
- Weis WI, Drickamer K. (1996) Structural basis of lectin-carbohydrate recognition. *Ann. Rev. Biochem.* **65**, 441-473.
- Wormald MR, Petrescu AJ, Pao YL, Glithero A, Elliott T, Dwek RA. (2002) Conformational studies of oligosaccharides and glycopeptides: complementarity of NMR, X-ray crystallography, and molecular modeling. *Chem. Rev.* **102**, 371-386.
- Yu LG, Jansson B, Fernig DG, Milton JD, Smith JA, Gerasimenko OV, Jones M, Rhodes JM (1997) Stimulation of proliferation in human colon cancer cells by human monoclonal antibodies against the TF antigen (galactose beta1-3 N-acetyl-galactosamine. *Int J Cancer* **73**, 424-431.
- Yu LG, Andrews N, Zhao Q, McKean D, Williams JF, Connor LJ, Gerasimenko OV, Hilkens J, Hirabayashi J, Kasai K, Rhodes JM. (2007) Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion. *J. Biol. Chem.* **282**, 773-781.

ANEXO 1: Grupo de trabajo

El grupo de trabajo está constituido por el Dr. Fernando Irazoqui (Investigador Responsable), y los Drs. Gustavo Nores y Ricardo Lardone (Investigadores Integrantes) en el Grupo Responsable, quienes estarán a cargo del diseño de los experimentos, evaluación de los resultados, redacción de los informes, patentes y publicaciones generadas como producto del desarrollo del presente proyecto. Además, serán parte del grupo de Grupo de Colaboradores, la Dra. Romina Cejas, la Bioq. Yohana Garay, y los estudiantes de grado, participando en el desarrollo experimental del proyecto.

ANEXO 2: Bases de la convocatoria de subsidios PICT START UP 2017



PRESIDENCIA DE LA NACION

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica

Guía para la presentación de Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica Start Up PICT START UP

Los proyectos **PICT Start Up** están orientados a promover la transformación de los conocimientos y habilidades acumuladas por un grupo de investigación, en nuevas competencias tecnológicas aplicables en el mercado de productos, procesos o servicios, para los cuales exista una demanda social o un mercado comprobable.

Los beneficiarios de estos subsidios serán las Instituciones públicas o privadas sin fines de lucro radicadas en nuestro país a las que pertenecen los grupos de investigación ejecutores de los proyectos. Las Instituciones Beneficiarias (IB) deberán contar con personería jurídica y una adecuada capacidad legal, técnica y administrativa para asumir las obligaciones que derivan del beneficio.

Las presentaciones se fundarán en propuestas de generación de conocimiento original y/o innovativo, científico y/o tecnológico, con objetivos definidos que incluyan una explícita metodología de trabajo y conduzcan a productos y resultados verificables y evaluables. Asimismo, las presentaciones deberán fundamentar la potencialidad tecnológica, el posible valor comercial a futuro, y el impacto de sobre el mercado de bienes y servicios.

Los proyectos deberán dar lugar a:

- Un prototipo de producto/servicio y las pruebas necesarias para mostrar su funcionalidad**
- Resultados innovativos con factibilidad de explotación comercial.**

Procedimientos

1. Modalidad de Presentación

La modalidad de presentación es ventanilla permanente desde el 09 de Abril de 2014 presentando cada año cierres parciales de acuerdo al siguiente esquema:

	Cierre parcial
1er cierre	Último viernes de Marzo
2do cierre	Último viernes de Julio
3er cierre	Último Viernes de Noviembre

2. Presentación de Proyectos

La presentación del proyecto consta de:

A - Formulario y Adjuntos (*on-line*)

La presentación de los proyectos deberá efectuarse *on-line*, a través del sistema de carga vía Internet desde el sitio: <http://foncyt.mincyt.gov.ar/FONCyT2/convocatoria/>.

Una vez completados y verificados los datos que solicita el formulario y adjuntados los archivos correspondientes:

- Descripción Técnica
- Estudio de Mercado

Debe enviar el proyecto pulsando el botón “ENVIAR”.

El sistema informático sólo controla que todos los campos obligatorios estén completos, no el cumplimiento de los requisitos de Admisibilidad.

Para la confección de la Descripción Técnica y del Estudio de Mercado consultar:

Descripción Técnica

Estudio de Mercado

Para la carga de los antecedentes curriculares el sistema se ha vinculado al Registro Unificado y Normalizado a nivel nacional de los Datos Curriculares del personal científico y tecnológico (CVar) que tiene el compromiso de integrar, almacenar, mantener actualizados y proteger los Datos Curriculares y Personales del Personal científico Tecnológico en la Base de Datos Unificada para todo el país.

Todos los integrantes del Grupo Responsable deben primero cargar y actualizar sus antecedentes curriculares en CVar: <http://cvar.sicytar.mincyt.gov.ar/auth/index.jsp>. Para crear una nueva cuenta de usuario en CVar, seleccionar el link “*Si es un usuario nuevo presione aquí*” y seguir los pasos indicados.

Por consultas relacionadas a CVar dirigirse a: registracioncvar@mincyt.gov.ar o consultacvar@mincyt.gov.ar, TE: (54 -11) 4899-5000 int. 2134/68.

A continuación **los investigadores deben importar los antecedentes curriculares** cargados en CVar a la Base de Datos del FONCyT. Para ello, una vez ingresado en el sistema del FONCyT a través de su cuenta de usuario activa deberá dirigirse a la solapa “Mis datos personales” y presionar allí el botón “*Actualizar mis datos desde CVar*” y luego de esto “*Guardar*”.

B - Carátulas (*en soporte papel*)

Una vez completado el formulario el sistema le permitirá generar e imprimir las Carátulas. Deberá presentarlas con las firmas y aclaraciones correspondientes (un juego; originales y en tinta azul), según se detalla a continuación:

1. **De Proyecto**, con la firma y aclaración del Investigador Responsable
2. **De las Organizaciones**, con las firmas y aclaraciones correspondientes del representante de la Institución Beneficiaria
3. **De Grupo**, con las firmas y aclaraciones correspondientes de los miembros del Grupo Responsable.

No se aceptarán firmas escaneadas o fotocopiadas. No es necesaria la firma de los miembros del Grupo Colaborador.

Las Carátulas se enviarán por correo postal o se entregarán personalmente en el FONCyT:
Godoy Cruz 2370 - 2ºPiso (C1425FQD) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

- Las presentaciones que se realicen por correo postal** deben tener el sello de la oficina de correo con la fecha correspondiente. En todos los casos, la Mesa de Entradas de la ANPCyT registrará el ingreso con la fecha que figura en el mencionado sello. Se recomienda emplear un servicio de correo postal que permita tener trazabilidad del envío.
- Para la presentación de carátulas en forma personal**, la fecha de admisión corresponderá a la del sello de Mesa de Entradas de la ANPCyT.

Las consultas podrán efectuarse por teléfono al 54-11-4899-5300 y líneas rotativas o por mail a pictstartup@mincyt.gob.ar. Se recomienda leer atentamente las bases de la convocatoria antes de remitir su consulta.

3. Características Generales de los PICT START UP

Los proyectos presentados deberán estar orientados al desarrollo de nuevas competencias tecnológicas en el mercado de bienes y servicios.

Los proyectos deberán dar lugar a:

- Un prototipo de producto/servicio y su prueba de concepto*
- Resultados innovativos con factibilidad de explotación comercial.*

Al cumplirse los primeros seis meses desde el primer desembolso al PICT Start Up financiado, se deberá entregar al FONCyT el Plan de Negocios asociado al proyecto.

En esta instancia se realizará una evaluación de los mismos que condicionará la continuidad del proyecto, de acuerdo al grado de concreción de las metas propuestas y/o el surgimiento de nuevos factores que afecten su desarrollo, como la aparición de una patente –en trámite o existente- que limite la comercialización del producto o servicio objeto del desarrollo, o se generen modificaciones en las regulaciones que afecten su competitividad.

Se pueden prever en el presupuesto gastos para la realización del Plan de Negocios.

Los investigadores e integrantes del Equipo de Trabajo de los proyectos PICT Start Up, podrán participar de los beneficios económicos que perciba la Institución Beneficiaria (IB) a partir de la operación, enajenación o licenciamiento de los resultados, y podrán recibirlos en los términos previstos en la normativa reglamentaria de la Ley 23.877 “Promoción y Fomento de la Innovación Tecnológica”. Tales beneficios se establecerán en un acuerdo de partes ajeno al contrato de promoción suscrito con la ANPCyT.

Quedarán excluidos los proyectos que, durante su desarrollo o a través de los resultados, generen impactos ambientales desfavorables, no respeten las normas de bioética vigentes o sean discriminatorios respecto de etnia, religión o género, así como los que se orienten a generar tecnologías o productos bélicos.

Salvaguardia Ética y Ambiental

Atendiendo a la responsabilidad ética y social que compete a la actividad científica y tecnológica, toda vez que un proyecto de investigación presentado al FONCyT –ya sea durante su ejecución o por la aplicación de los resultados obtenidos- pudiera afectar los derechos humanos o ser causa de un eventual daño al medio ambiente, a los animales y/o a las generaciones futuras, los investigadores responsables deberán informar las previsiones tomadas para evitar riesgos emergentes y garantizar el buen uso y manejo de la información, en la sección del formulario electrónico diseñado para tal fin.

Los investigadores deben conocer y realizar las salvaguardas previstas en todos los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales –Disposición ANMAT 6677/10– e internacionales –*Código de Núremberg, Declaración de Helsinki y sus modificaciones; así como también la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, del 11/11/1997.*

En el caso particular de los proyectos que requieran por su objetivo la aprobación por parte de un comité de bioética independiente, su IR deberá presentarla en soporte papel conjuntamente con las carátulas. La falta de su presentación será motivo suficiente para declararlo “No Admisible” (Véase ítem 7.2).

El no cumplimiento de cualquiera de estos requisitos, será causa suficiente para la no financiación del proyecto.

4. Requisitos particulares

4.1. Equipo de Trabajo

Los proyectos PICT Start Up deberán ser presentados por un Equipo de Trabajo conformado por:

- a) **Grupo Responsable** conformado por **uno o más investigadores** que asumen conjuntamente con la Institución Beneficiaria la responsabilidad científica, tecnológica y administrativa ante la ANPCyT -de acuerdo con los términos de la presentación y las condiciones de la convocatoria- y que serán solidariamente responsable por los fondos recibidos. En el caso particular de los becarios, únicamente pueden integrar el Grupo Responsable los de nivel posdoctoral. Dentro de este Grupo Responsable, deberá ser elegido el *Investigador Responsable* del proyecto, a través del cual, la ANPCyT, establecerá la relación técnico-administrativa para la efectiva gestión del proyecto.

- b) **Grupo Colaborador:** constituido por personal de investigación u otros partícipes necesarios radicados en el país o en el exterior (investigadores, becarios, técnicos, estudiantes o profesionales).

Atención:

Para poder incorporar en el formulario del proyecto los participantes en el Grupo Responsable y Colaborador, los mismos deben estar registrados como usuarios en la Base de Datos de FONCyT: <http://foncyt.mincyt.gov.ar/FONCyT2/convocatoria/>.

Para crear una cuenta de usuario, seleccionar el link “Solicitar aquí su cuenta de usuario” y seguir los pasos indicados.

Cada campo a completar tiene una opción de ayuda que indica qué información debe incluirse. La base de datos de FONCyT es distinta e independiente a la base CVar.

Recuerde que las comunicaciones del FONCyT acerca de las distintas etapas de evaluación son enviadas a la dirección de correo electrónico registrado en su cuenta de usuario. Asegúrese de declarar una cuenta de correo personal y activa.

Se recomienda explicar en forma resumida en la Descripción Técnica las actividades de cada uno de los integrantes del Equipo de Trabajo.

No se podrá solicitar cambios de ninguna clase en la conformación del Grupo Responsable ni del Colaborador durante el proceso de evaluación.

4.2. Áreas Temáticas

Las propuestas serán presentadas dentro de las *Áreas Temáticas* establecidas en el Sistema de Evaluación de Proyectos Científicos y Tecnológicos (SEPCyT) que se indican a continuación, y consignada por los investigadores en la carátula y en el formulario:

- Ciencias Biológicas de Células y Moléculas
- Fisiología y Biología Experimental
- Biodiversidad, Ecología, Genética y Evolución
- Ciencias Médicas I: Inmunología, Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología
- Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Órganos y Sistemas de Órganos
- Medicina Humana y Salud Pública
- Ciencias Físicas, Matemáticas y Astronómicas
- Ciencias Químicas
- Ciencias de la Tierra e Hidro-atmosféricas
- Ciencias Económicas y Derecho
- Ciencias Humanas
- Ciencias Sociales
- Tecnología Agraria y Forestal
- Tecnología Pecuaria y Pesquera
- Tecnología de Alimentos
- Tecnología del Medio Ambiente
- Tecnología Química
- Tecnología Energética, Minera, Mecánica y de Materiales
- Tecnología Informática, de las Comunicaciones y Electrónica

Los proyectos se presentarán redactados en español o en inglés. *La presentación en inglés tiene el propósito de aumentar el número de pares disponibles para la evaluación.*

Toda la documentación relativa a la presentación de un proyecto tendrá carácter de *confidencial*. La ANPCyT permitirá el acceso a ella al investigador responsable, al personal autorizado, a los evaluadores y a los miembros de la Comisión *ad hoc* que la ANPCyT designe a tal efecto.

5. Duración y financiamiento de los proyectos

La duración de los proyectos será de 1, 2 o 3 años.

5.1. Subsidio

Los montos máximos totales y por año de los subsidios a solicitar son los siguientes:

Monto máximo total y por año para Proyectos PICT Start Up

Áreas Temáticas	Monto Total Hasta	Monto 1º año Hasta	Monto 2º año Hasta	Monto 3º año Hasta
Todas las Áreas	960.000 \$	320.000 \$	320.000\$	320.000 \$

Los proyectos de esta categoría podrán solicitar 1 (una) beca (ver ítem 6, “Características de las Becas”). Su solicitud **debe ser indicada** en la sección del formulario correspondiente, pero **los montos de las mismas no deberán ser incluidos en el presupuesto.**

No olvide de realizar la solicitud de beca a través del desplegable en el formulario de proyecto que permite seleccionar el tipo de beca (inicial o superior)

5.2. Rubros elegibles

Los fondos de los subsidios podrán utilizarse en los siguientes rubros:

Rubros	Valores indicativos topes para cada rubro (% de los montos máximos sobre el total de subsidio solicitado)*
1. Insumos	60%
2. Bibliografía	20%
3. Publicaciones de resultados del proyecto	20%
4. Gastos de servicios técnicos especializados	20%
5. Viajes y viáticos relacionados con el proyecto que realicen los integrantes del Equipo de Trabajo y los investigadores invitados. Gastos de inscripción a Congresos y otras Reuniones Científicas y para la realización de trabajos de campo en el país	30%
6. Equipamiento	40%

*La justificación en el formulario del monto total solicitado y de cada uno de los rubros que integran el presupuesto deberá ser rigurosa. Si se excedieran los montos topes de cada rubro se deberá justificar la excepcionalidad del pedido. La falta de justificación podrá ser causa suficiente para no subsidiar el proyecto.

En ningún caso se debe presupuestar o incluir rubros destinados a becas.

El FONCyT reconocerá gastos de administración del subsidio, hasta un máximo del 5 % del monto solicitado. Los montos máximos establecidos para los subsidios no incluyen este rubro, con lo cual dicho monto será calculado por sobre el monto de subsidio otorgado.

Los subsidios **no podrán** aplicarse a sueldos, salarios, ni sobresueldos. Asimismo, sólo podrán adquirirse bienes y contratar servicios de personal de países miembros del Banco Interamericano de Desarrollo (BID).

Para la confección del presupuesto se recomienda consultar el Manual de Administración de Operaciones PICT-PICTO:

www.agencia.mincyt.gob.ar/upload/mao_actualizado_pict_pict_feb_10.pdf

5.3. Contraparte

Para el financiamiento de los proyectos la Institución Beneficiaria **deberá aportar**, por sí o a través de fondos de terceros, una **contribución** igual o mayor al monto total del subsidio solicitado a la ANPCyT. Podrán computarse como contrapartida los salarios de los integrantes del Equipo de Trabajo residentes en la Argentina, y otros fondos que la institución asigne específicamente a la ejecución del proyecto.

No podrá imputarse como contrapartida el costo derivado del uso de instalaciones e infraestructura existentes en la Institución Beneficiaria.

6. Características de las Becas

El otorgamiento de becas en los proyectos subsidiados por la ANPCyT deberá estar destinado a alcanzar los siguientes objetivos:

- Formar jóvenes graduados, como investigadores/as científicos/as y tecnológicos/as, a través de programas de doctorado acreditado por la CONEAU o de formación de maestría o carreras de especialización.
- Promover las tareas de investigación y desarrollo tecnológico en el ámbito empresarial.
- Fomentar la inserción laboral de investigadores/as en el sector productivo de bienes y servicios

En ningún caso una beca puede ser instrumento que permita financiar actividades que deben encuadrarse en un contrato de trabajo o en un contrato para prestación de servicios técnicos, realización de tareas de consultoría, o pasantías.

Tipos de Becas financiadas por la AGENCIA en el marco de los PICT Start Up:

a) Becas de Nivel Inicial: Se otorgan a graduados universitarios de hasta 35 años de edad a la fecha de cierre del concurso, que se incorporen al proyecto subsidiado en el marco de un programa formal de *Doctorado* acreditado por la CONEAU. Tendrán una duración mínima de dos años y máxima de tres años, y no podrán otorgarse a quienes hayan sido beneficiarios de becas de posgrado por un período de cuatro años o mayor. A aquellos becarios que hayan obtenido becas de posgrado por un período de tres o cuatro años, solamente se les otorgará como máximo dos años de beca para finalizar el doctorado.

b) Becas de Nivel Superior (Posdoctorales): Se podrán otorgar a candidatos que hayan obtenido el grado académico de doctor y de hasta 39 años de edad a la fecha de cierre del concurso. Tendrán una duración mínima de un año y un plazo máximo de dos años; no podrán otorgarse a postulantes que desarrollen sus tareas en el mismo grupo de investigación

donde culminaron sus tesis doctorales, salvo que ya hayan desarrollado actividades posdoctorales por un período no menor a dos años en otro grupo de investigación previo a la presente convocatoria.

Se deberá indicar, en la presentación, el tipo de beca solicitada –ver los Requisitos de Aplicación de Becas y el Reglamento de las mismas: <http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/post/712> www.agencia.mincyt.gob.ar/upload/Nuevo_Reglamento_BECAS_NOV_2011.pdf.-

El estipendio que percibirá el becario no será remunerativo y no implicará relación laboral alguna con la Institución Beneficiaria, la Unidad Administradora, el Investigador Responsable o la ANPCyT. Este estipendio no contempla aportes o cargas sociales.

Será obligación de la IB designar al becario mediante un Acto Administrativo así como incorporar a los mismos en el ámbito de aplicación de la Ley 24.557, sobre Riesgos de Trabajo, como trabajadores vinculados por relaciones no laborales bajo el resguardo de una Aseguradora de Riesgo de Trabajo (ART). Los montos erogados en cumplimiento de esta obligación serán reconocidos como aporte de contraparte.

7. Sistema de Evaluación de Proyectos Científicos y Tecnológicos

Los proyectos presentados en esta convocatoria deberán cumplir en primera instancia con la etapa de **procesabilidad**. Luego se verificará, de aquellos proyectos declarados procesables, el cumplimiento de los requisitos que configuran los **criterios de admisibilidad**. A continuación se determinará la condición de investigadores formados y activos de los integrantes del Grupo Responsable en la etapa de **acreditación curricular**.

Cumplidas estas etapas, los proyectos serán enviados a pares para la evaluación de su **calidad**. Los proyectos presentados en serán enviados, además, para su **evaluación económica**.

Finalmente, el **mérito** de los proyectos surgirá como resultado de la compatibilización de la evaluación de la **calidad científico-tecnológica** realizada por los pares, del examen y ponderación que de esas evaluaciones realicen las Comisiones *ad hoc*, de la aplicación de los criterios de **pertinencia** correspondientes y del **análisis económico**.

Los proyectos en los cuales un coordinador de área temática integre el Grupo Responsable serán enviados por los responsables del FONCYT para su evaluación externa a pares sobre la base de convenios con otros organismos reconocidos del exterior.

7.1. Procesabilidad

Un proyecto se considera **procesable** cuando se verifica que obran en el FONCYT en tiempo y forma lo siguiente:

- Los archivos electrónicos correspondientes al proyecto en estado ENVIADO
- y las tres carátulas (de proyecto, de las organizaciones y de grupo) en soporte papel (*ver ítem 2: Presentación*).

7.2. Admisibilidad

Un proyecto procesable deberá satisfacer los requisitos que se detallan a continuación:

- Los objetivos y alcances del proyecto deberán ajustarse a las características generales de la convocatoria enunciadas en el Punto 3 de las presentes bases.**
- Contar con las firmas en las carátulas según se enunció en el ítem 2 de las Bases de la convocatoria.
- Tener completa la información requerida en el formulario de la presentación on-line, la Descripción Técnica y el Estudio de Mercado.
- Cargar los antecedentes curriculares de todos los integrantes del Grupo Responsable en el Registro Unificado y Normalizado a nivel nacional de los Datos Curriculares del personal científico y tecnológico (CVar).
- Los montos solicitados totales y por año deberán ajustarse a lo establecido en el punto 5.1 de las presentes bases.
- Todos los integrantes del Grupo Responsable deberán ser investigadores residentes en el país que acrediten un vínculo en relación de dependencia o contractual con una institución de investigación pública, o privada sin fines de lucro, radicada en Argentina, equivalente al menos, a una *dedicación semi-exclusiva* y que posibilite la realización de tareas de investigación científica o tecnológica.
- Ningún integrante del Grupo Responsable podrá ser becario de posgrado o de nivel inicial.
- Si un proyecto ya cuenta con un subsidio de la ANPCyT, no podrá ser considerado nuevamente para su subsidio.
- Un Investigador no puede presentarse simultáneamente como Investigador Responsable o como integrante del Grupo Responsable, en más de 1 proyecto.
- Los Investigadores Integrantes del Grupo Responsable no podrán participar en más de un PICT Start Up en ejecución.
- Todo **Investigador Responsable** de un proyecto que haya recibido subsidio de la ANPCyT y que integre un Grupo Responsable en la presente convocatoria, deberá haber cumplido, al momento de la presentación, con todas las obligaciones originadas en los instrumentos contractuales suscriptos oportunamente con la ANPCyT.
- Las **Instituciones Beneficiarias** deberán acreditar que entre los objetivos de la entidad está la Investigación Científica y/o Tecnológica y contar con Unidades Ejecutoras con los recursos humanos y la capacidad legal, técnica, administrativa y financiera, adecuados para asumir las obligaciones que derivan del beneficio, así como también, suficiente capacidad de gestión para materializar el proyecto. Al menos la mitad del Grupo Responsable debe tener relación de dependencia o contractual con la IB.
- Quien firme la Carátula por la **Institución Beneficiaria** no podrá integrar el Grupo Responsable del Proyecto.
- En el caso que un proyecto requiera, por su objetivo, la aprobación por parte de un comité de bioética independiente, se deberá presentar dicha documentación en soporte papel conjuntamente con las carátulas.

El FONCyT declarará un proyecto *No Admisible* cuando la presentación no cumpla estrictamente con todos los puntos consignados precedentemente.

7.3. Acreditación curricular

Todos los integrantes del Grupo Responsable deberán ser investigadores formados y activos. La condición de investigador formado y activo será determinada por los *Coordinadores del Área*, de acuerdo a los criterios que se detallan en la página:

<http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/post/738>.

Es indispensable que la **información curricular de todos los miembros del Grupo Responsable esté cargada y actualizada en el Registro Unificado y Normalizado a nivel nacional de los Datos Curriculares del personal científico y tecnológico (CVar)**. La acreditación curricular se decidirá **exclusivamente** sobre la base de la información suministrada en CVar.

No se podrá solicitar cambios de ninguna clase en la conformación del grupo responsable ni del colaborador durante el proceso de evaluación.

Un proyecto en el que al menos un investigador del Grupo Responsable no sea considerado formado y activo será declarado *No Acreditado* por los Coordinadores.

7.4. Calidad Científico-Tecnológica y Viabilidad Económica

A. Criterios de Calidad

Para determinar la *Calidad Científico-Tecnológica* de los proyectos presentados en la Categoría Start Up, se procederá a la evaluación de los mismos a través de pares expertos en las temáticas de cada proyecto y de consultores -en lo que hace a su evaluación económica- y de acuerdo a **los siguientes criterios**:

Evaluaciones de calidad Científico-Tecnológica:

- Contenido de conocimiento científico y tecnológico del proyecto.
- Coherencia entre objetivos, metodología y plan de trabajo.
- Capacidad científico tecnológica del grupo responsable del proyecto y posibilidades de consolidación en el marco del proyecto.
- Impacto sobre las capacidades científicas, el desarrollo tecnológico, productivo y/o socioeconómico del país.

Evaluaciones Económicas:

- Descripción del Producto, Servicio o Proceso
- Características del Mercado
- Factibilidad de transferencia de los resultados del proyecto o de la creación de una EBT.

Los formularios de evaluación correspondientes se encuentran en el link:

<http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/post/736>

B. Salvaguardia Ética y Ambiental

Se solicitará asimismo a los pares que se expidan respecto a si los proyectos, durante su desarrollo o a través de los resultados previstos, pueden *generar impactos ambientales desfavorables, no respetar las normas de bioética vigentes, ser discriminatorios respecto de etnia, religión o género u orientarse a generar tecnologías o productos bélicos*.

7.5. Mérito

Para determinar el mérito de los proyectos, el Directorio de la AGENCIA designará una Comisión Ad-hoc , que analizará las presentaciones y sus correspondientes evaluaciones. La Comisión Ad-hoc elaborará un dictamen que contendrá las recomendaciones al Directorio de la AGENCIA sobre los proyectos PICT Start Up a financiar, de acuerdo al mérito de cada uno de ellos en función de: la evaluación de la calidad científica y tecnológica realizada por los pares, la ponderación de la pertinencia y valoración del potencial tecnológico de los resultados, la viabilidad económica y financiera, y su propio criterio.

8. Adjudicación

En base a la recomendación formulada por la Comisión *ad hoc*, el Directorio de la ANPCyT, mediante el acto administrativo correspondiente, resolverá sobre la adjudicación de los subsidios. Los resultados serán publicados en la página web de la ANPCyT y **se notificará, vía correo electrónico, a los Investigadores Responsables de los proyectos.**

Estos contarán con la posibilidad de recurrir el acto administrativo que resolvió sobre la adjudicación de los beneficios, debiendo el Investigador Responsable con el aval del representante legal de la Institución o apoderado, interponer un recurso de reconsideración por nota en el que exprese los fundamentos de su desacuerdo, utilizando para ello el formulario que corresponde, disponible en el Instructivo de la ANPCyT: [www.agencia.mincyt.gob.ar/upload/Procedimiento Reconsideraciones.doc](http://www.agencia.mincyt.gob.ar/upload/Procedimiento_Reconsideraciones.doc). El plazo para elevar dicho recurso será de diez (10) días hábiles a partir de la notificación del acto que le cause gravamen. La solicitud de reconsideración deberá sustentarse en los siguientes motivos:

A) Vicios de procedimiento o

B) Errores evidentes en las apreciaciones del evaluador, inconsistencia entre la calificación asignada y el análisis que la sustenta, o manifiesta arbitrariedad de los intervinientes en el proceso de evaluación.

9. Aviso Legal

La presentación del Proyecto importa de parte de los Investigadores Responsables y de las Instituciones solicitantes, el pleno conocimiento de toda la normativa que rige los Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (PICT), la evaluación de todas las circunstancias asociadas, la previsión de sus consecuencias y la adhesión incondicional a las presentes Bases y Condiciones.

10. Documentos relacionados

Los documentos indicativos sobre los procedimientos que aplica el FONCyT en la etapa de Evaluación de los proyectos presentados y en la etapa de Seguimiento y Administración de los subsidios adjudicados, pueden consultarse en la página web de la ANPCyT en Internet:

<http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/post/387>

<http://www.agencia.mincyt.gob.ar/frontend/agencia/post/443>

GLOSARIO

Comisión *ad hoc*: Cuerpo colegiado designado por el Directorio de la ANPCyT, perteneciente a alguna de las áreas de investigación, integrado por la comisión de coordinadores del área temática y reconocidos miembros de la comunidad científica y técnica, nacionales o extranjeros, con experiencia para analizar globalmente los proyectos que se presenten, cuya misión es la de dar coherencia al conjunto de las evaluaciones realizadas por los pares y establecer el mérito del proyecto sobre la base de la opinión de los pares y los criterios de pertinencia establecidas en las bases de la convocatoria.

Coordinadores de Área: Investigadores, destacados en su disciplina y respetados en la comunidad por su idoneidad profesional y su comportamiento ético, designados por el Directorio de la ANPCyT, cuya misión fundamental es la de elegir los pares para la evaluación de la calidad de los proyectos.

Gastos de Administración del subsidio: Corresponden al pago de los gastos de administración del subsidio a la Unidad Administradora propuesta por la Institución Beneficiaria.

Grupo Responsable (GR): Es el que asume el compromiso de llevar adelante el proyecto de acuerdo con los términos de la presentación y las condiciones de la convocatoria y será solidariamente responsable de los fondos recibidos de la ANPCyT. Todos sus integrantes deben ser investigadores formados y activos y poseer una relación laboral rentada con una institución de investigación pública o privada, sin fines de lucro, radicada en el país.

Institución Beneficiaria (IB): Las Instituciones Beneficiarias de los subsidios que administra el FONCyT deberán ser organismos públicos o privados sin fines de lucro, dedicados a la investigación y radicados en el país. Las Facultades o Institutos dependientes de una Universidad no podrán ser Institución Beneficiaria, como tampoco los Institutos o Centros dependientes de CONICET, INTA u otros organismos. Cada proyecto sólo podrá tener una Institución Beneficiaria. En el caso de Institutos de doble dependencia (Universidad / CONICET) los investigadores deberán registrar en el formulario cuál de los dos organismos será la Institución Beneficiaria (IB).

Investigador Responsable (IR): Integrante del Grupo Responsable que presenta un proyecto para recibir financiación de la ANPCyT y asume las siguientes obligaciones: presentar en tiempo y forma a la ANPCyT los informes técnicos de avance y final de ejecución según el plan de trabajos aprobado, llevar inventario de los bienes de capital y de consumo que le sean provistos para la ejecución del proyecto, facilitar el acceso a toda información relativa al proyecto que solicite la ANPCyT y comunicar a ésta cualquier situación susceptible de comprometer o dificultar el normal desarrollo de la investigación. Asimismo, es el responsable de comunicar a la ANPCyT las propuestas de modificaciones de la unidad ejecutora, de la composición del presupuesto aprobado y del plan de trabajo, así como de la comunicación con la Unidad Administradora de los fondos. La presente enumeración se efectúa a título enunciativo, no debiendo considerarse en forma taxativa.

Mérito: Surge de la consideración de los atributos de *calidad y/o pertinencia*.

Pares: Especialistas en la temática en la que se desarrolla el proyecto, capacitados para analizar en detalle la razonabilidad de la propuesta y el impacto esperable en la disciplina. Son elegidos por el Coordinador de Área con la asistencia de, por lo menos, dos especialistas designados por la ANPCyT, de un banco de evaluadores y su identidad se mantiene en reserva.

Sistema de Evaluación de Proyectos Científicos y Tecnológicos (SEPCyT): El SEPCyT define los procedimientos que se deben seguir en las distintas instancias del proceso de evaluación de los proyectos PICT y PICTO, desde el momento de su presentación al FONCyT hasta la de la elevación al Directorio de la ANPCyT, de las recomendaciones de las Comisiones ad-hoc sobre los proyectos a financiar.

Unidad Administradora (UA): Entidad designada por la IB que asume la responsabilidad de administrar los recursos financieros afectados a la ejecución del proyecto, procedentes de la subvención, aplicándolos conforme a su destino, según el presupuesto aprobado, y en las oportunidades que lo requiera el normal desarrollo de la investigación; asimismo deberá presentar la

rendición de cuentas del uso y aplicación de fondos al término de cada etapa y al final de la ejecución del proyecto. La presente enumeración se efectúa a título enunciativo, no debiendo considerarse en forma taxativa.

Unidad de Ejecutora (UE): es la unidad elemental de desarrollo de conocimientos científicos y tecnológicos caracterizada por:

- Poseer un programa de investigación que incluya al menos una línea de investigación propia.
- Contar con los recursos humanos necesarios para el desarrollo y ejecución de las líneas de investigación propias.
- Tener la infraestructura y equipamiento necesario para llevar a cabo los proyectos de investigación o brindar los servicios vinculados con sus capacidades.
- Dependier institucional y administrativamente de una entidad a la que la ANPCyT reconozca el rol de Institución Beneficiaria.

ANEXO 3: Presupuesto Requerido

CARÁTULA DE PROYECTO

Convocatoria

Tipo	Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2017)
Categoría	Start-Up
Tipo de Proyecto	Equipo de Trabajo

Datos generales del proyecto

Areas Temáticas	Principal : Ciencias Médicas Secundarias : Tecnología Química
Prioridad Regional	No Aplica
Duración	3 años
Ubicación	Argentina, Córdoba
Investigador Responsable	IRAZOQUI, FERNANDO JOSÉ
Fecha de alta	26-03-2017

Responsable del Proyecto

Nombre y Apellido	Firma
IRAZOQUI, FERNANDO JOSÉ	

Presupuesto

Rubro	Subsidio (\$)	Contraparte (\$)	Total (\$)
Insumos	576000,00	0,00	576000,00
Bibliografía	30000,00	0,00	30000,00
Publicaciones de resultado del proyecto	60000,00	0,00	60000,00
Gastos de servicios técnicos especializados	90000,00	0,00	90000,00
Equipamiento	159000,00	0,00	159000,00
Personal (Salarios)	0,00	960000,00	960000,00
Viajes y viáticos	45000,00	0,00	45000,00
Total	960000,00	960000,00	1920000,00

Conformación de Grupo Responsable

	GUSTAVO ALEJANDRO	Investigador Integrante
RICARDO DANTE	LARDONE	Investigador Integrante