



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS ECONOMICAS
ESCUELA DE GRADUADOS**

**ESPECIALIZACIÓN EN GESTIÓN DE TECNOLOGIAS
INNOVADORAS**

TRABAJO FINAL DE INTEGRACION

“Desarrollo y comercialización de un reservorio local de células humanas pluripotentes inducidas (iPSC) de grado clínico (BACPi), como herramienta biotecnológica innovadora en el ensayo de nuevas terapias para enfermedades hereditarias poco frecuentes (EPOF)”

Autor: Carla Gabriela Asteggiano (PhD) – CONICET

Tutor: Cda. Master Luciana Beladelli
CEPROCOR – MINISTERIO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
Gobierno de la Provincia de Córdoba República Argentina

Córdoba, 19 de Junio 2020

“Desarrollo y comercialización de un reservorio local de células humanas pluripotentes inducidas (iPSC) de grado clínico (BACPi), como herramienta biotecnológica innovadora en el ensayo de nuevas terapias para enfermedades hereditarias poco frecuentes (EPOF)”

Tesis presentada por:

Carla Gabriela Asteggiano (PhD) – CONICET

Aprobada en estilo y contenido por:

Dra. Prof. Miriam Strumia

Miembro del Tribunal Evaluador

Dra. Victoria Rosatti

Miembro del Tribunal Evaluador

Dr. Jorge Motta

Miembro del Tribunal Evaluador

Calificación: 10 (Sobresaliente)

Fecha: Córdoba, 19 de Junio de 2020

La especialización es una de las instancias de capacitación del Programa de Formación en Vinculación y Gestión Tecnológica (GTec Litoral – Centro) y esta cofinanciada por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, perteneciente al Ministerio de Ciencia, Tecnología, e Innovación Productiva de la Nación y por la Secretaría de Innovación y Vinculación Tecnológica del Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba

Este Programa de Postgrado es una propuesta conjunta elaborada por el sector productivo, representado por la Unidad de Vinculación Tecnológica Córdoba (UVITEC) de la Unión Industrial Córdoba, la Cámara de Comercio Exterior y la Bolsa de Comercio de Córdoba; por el sector académico, a través de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y la Facultad Regional Córdoba de la Universidad Tecnológica Nacional (UTN); y por el Gobierno de la Provincia de Córdoba, a través de la Secretaría de Innovación y Vinculación Tecnológica dependiente del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

La Especialización posee Acreditación CONEAU según Res. N° 1174/14

AGRADECIMIENTOS

Esta instancia de especialización no hubiera sido posible sin el apoyo Institucional de la Secretaría de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Córdoba. Durante el transcurso de la carrera fui beneficiada con una beca otorgada por la Especialización en Gestión de Tecnologías Innovadoras.

Tampoco hubiera podido ser completado su cursado, en horas matutinas, vespertinas o nocturnas, incluso los fines de semana, sin el apoyo incondicional de mi familia, Gus, Agus y Luli, quienes renunciaron a muchas de las pocas horas que podíamos compartir, durante esos meses e incluso años, siempre han sido mi energía vital y mi horizonte!.

Al compañerismo, apoyo y horas de trabajo en grupo, de quienes comenzamos juntos, en especial Pablo, Silvi, Ceci, Gise, Agustín, Fede, Lucas, María, Juan, Lucia... a todos quienes nos potenciábamos para seguir adelante! y a quien me retuvo cuando salí corriendo para no volver, en el recreo del primer día de cursado de la especialidad después de la clase “*Cash flow Analysis*” Gracias Marta!!!.

Mi mayor agradecimiento a todos los profesores que compartieron experiencia y saber, con mucha paciencia y compromiso.

A CEMECO, mi segundo hogar. A quienes formaron, forman y formaron parte de él y dedicado en especial a la Prof. Dra. Raquel Dodelson de Kremer, quien me abrió sus puertas y me enseñó que NADA ES IMPOSIBLE y le dio sentido al termino *Proyección Social Profesional* en mi transitar cotidiano.

A CONICET, que me dio la oportunidad de sentir que trabajo y esfuerzo, se combinan en una sola palabra, *pasión*.

A ELLOS, que llegan esperando respuestas y nos dan la fuerza para continuar siendo herramientas en el transitar diario hacia un diagnóstico, una cura, una esperanza.

Luciana, Directora y Profe, siempre con una sonrisa y la mente clara para acompañarme este periodo que comenzó prometedor, siguió resistiendo a todo y termino, cerrando una etapa y abriendo caminos en mi profesión y en mi vida, realmente hiciste que brotara agua de las rocas!

A mis Padres, siempre presentes, siempre acompañando hasta mis más impensadas decisiones, siempre parte de lo que soy y seré...

Gracias!!

ÍNDICE	
PÁGINA	
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	7
1.1 Enfermedades Poco Frecuentes	7
1.2 Terapias para EPOF	9
1.3 Población vulnerable y EPOF	10
1.4 Medicamentos huérfanos: desarrollo en el mercado local	11
1.5 Empresas de Base Tecnológica	13
2. PLANTEO DE PROBLEMA	14
3. OBJETIVO GENERAL	14
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
4.1 Objetivos Tecnológicos	15
4.2 Objetivos socio-económicos	15
5. PROPUESTA DE TRABAJO	15
6. DESARROLLO TÉCNICO	16
6.1 Características distintivas del producto y demandantes	16
6.2 Antecedentes en el mercado mundial	17
7. PLAN DE EJECUCIÓN	18
7.1 Plan de gestión	18
7.2 Instituciones Intervinientes	18
7.3 Organigrama de ejecución en ETAPAS	19
TABLA 1	19
7.3.1 ETAPA 0: Adecuación de las instalaciones, insumos y equipamiento	21
7.3.2 ETAPA 1: Puesta en funcionamiento BACP _i	22
7.3.3 ETAPA 2: Reprogramación celular a iPSC	24
7.3.4 ETAPA 3: Obtención de productos celulares diferenciados	24
FIGURA 1	25
FIGURA 2	26
8. PLAN ECONOMICO FINANCIERO	26
8.1 Estudio de mercado	26
8.2 Factores determinantes del precio del producto	28
8.3 Costos Fijos y Variables	29
9. FINANCIAMIENTO	30
9.1 Adjudicación de fondos no reembolsables	30
TABLA 2	30
9.2 Gestión de otros recursos económicos financieros	31
9.3 Creación de valor e Identificación de riesgos	32
9.4 Riesgos compartidos	33
10. DESARROLLO TECNICO Y GESTION RECURSOS HUMANOS	34
10.1 Gestión de áreas	34
FIGURA 3	35
10.2 Gestión de recursos humanos	36
11. ESTIMACION DEL FLUJO DE FONDOS POR ETAPAS	37
11.1 ETAPA 0: Puesta en marcha del proyecto	37
TABLA 3	38
TABLA 4	38

TABLA 5	38
11.2 ETAPA 1: Generación del BACPi, validación y comercialización del producto	38
TABLA 6	39
TABLA 7	39
11.3 ETAPA 2: Reprogramación celular – iPSC de grado clínico	39
TABLA 8	40
TABLA 9	40
TABLA 10	40
11.4 ETAPA 3: Diferenciación de iPSC a células somáticas de interés	40
TABLA 11	41
TABLA 12	41
TABLA 13	41
12. ANALISIS DE RESULTADOS	41
12.1 Recupero de la inversión	41
TABLA 14	42
12.2 Viabilidad técnica	43
12.3 Viabilidad legal, salvaguarda ética y ambiental	43
12.4 Protección de la propiedad intelectual	44
13. DISCUSIÓN	44
14. CONCLUSIÓN	50
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51
ANEXO 1 HERRAMIENTA DE FINANCIAMIENTO	54
ANEXO 2 FLUJO DE FONDOS	55

RESUMEN

Las enfermedades poco frecuentes (EPOF) constituyen un grupo de más de 7.000 entidades clínicas complejas de origen genético que afectan al 7% de la población mundial. La naturaleza de los procesos patológicos involucrados en la fisiopatogénesis de las mismas, el escaso conocimiento y la gran variabilidad de afectación multisistémica, destacan la importancia del diagnóstico de EPOF. Sin embargo, el escaso número de pacientes detectados, la carencia o poca eficiencia de opciones terapéuticas ya existentes, hacen que la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos requiera de grandes esfuerzos. En este sentido, el objetivo general de este proyecto es desarrollar y comercializar un reservorio local (denominado BACPi), de células pluripotentes inducidas de grado clínico asociados a los datos clínicos de paciente EPOF, como herramienta biotecnológica innovadora en el ensayo de nuevas terapias. El Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO) ubicado en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, es una fortaleza para este desarrollo, ya que es centro referencia en el país para numerosas de estas patologías. Se realizó un estudio de mercado, de factibilidad técnica y financiera (flujo de fondo) riguroso, a pesar de que los costos de I+D inherentes a este proyecto son de difícil previsión dada la incertidumbre y el riesgo en este tipo de actividades innovadoras para la industria. Los plazos estimados para su desarrollo son cortos pero acordes a la adquisición de tecnología específica y la obtención de un producto innovador en la industria nacional. Mediante un análisis financiero, se observó un flujo de fondos que arrojó una tasa interna de retorno (TIR) del 42%, un recupero de la inversión después del segundo año y un VAN superior a los cinco millones de pesos, mostrando un escenario muy favorable sobre la evolución del proyecto. Mediante un análisis de sensibilidad, se observó que dadas las ventas que se proyectan en un escenario base, el proyecto es altamente sensible, es decir no admite cambios significativos en la variable precio con una disminución superior al 8,5%, dejando de ser viable el proyecto desde el punto de vista financiero. Es importante destacar, que debido a su alcance nacional e internacional, su componente innovador y social, este proyecto será significativo en la comercialización de productos biológicos para el futuro modelado de enfermedades y la búsqueda de terapias emergentes.

Desarrollo y comercialización de un reservorio local, de células humanas pluripotentes inducidas (iPSC) de grado clínico (BACPi), como herramienta biotecnológica innovadora en el ensayo de nuevas terapias para enfermedades hereditarias poco frecuentes (EPOF)

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

El cursado de la Especialización en Gestión de Tecnologías Innovadoras, genero un acumulo de conocimientos y un horizonte nuevo de posibilidades que fueron tomando forma a medida que avanzaba en su programación. Por tal motivo considero importante desarrollar un pensamiento deductivo del proceso de aprendizaje realizado durante estos años y exponer a continuación una idea proyecto que surgió en la práctica cotidiana de mi profesión. En consecuencia, se exponen conceptos teóricos claves que servirán como base para la presentación y comprensión de los aspectos técnicos específicos desarrollados en este trabajo final, su aplicación y su transferencia al sector social y productivo, principalmente orientado a través de la creación de una empresa de Base Tecnológica.

1.1 Enfermedades Poco Frecuentes

Las enfermedades poco frecuentes (EPOF) constituyen un grupo extenso y complejo de entidades clínicas. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen cerca de 8.000 enfermedades denominadas “poco frecuentes” (mal llamadas “raras”) que a pesar de tratarse de enfermedades que afectan a un reducido número de personas de forma aislada, en su conjunto representan un 8% de la población mundial existiendo 350 millones de personas afectadas; 29 millones en la Unión Europea; 30 millones de norteamericanos y 42 millones en Iberoamérica [OMS 90 (6): junio 2012; <http://www.who.int>].

Según el documento editado en Feb. 2018 por la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), Argentina no contaba hasta el momento con datos epidemiológicos sobre la cantidad de EPOF, su incidencia o los centros de atención especializados. En base a estadísticas internacionales de la OMS que indican que el 8% de la población padece

alguna de las 8.000 EPOF descritas, unos 3,5 millones de argentinos estarían afectados, es decir, una de cada 13 personas en Argentina. Estos pacientes EPOF involucran la atención de diferentes niveles asistenciales y de especialidades médicas. La Ley Nacional 26.689 sancionada en 2011 y reglamentada por el Decreto 794 el 18 mayo de 2015, considera en su Art. 2 a las enfermedades poco frecuentes como aquellas patologías cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil personas (1:2.000), siendo referida a la situación epidemiológica nacional. En ciertas ocasiones se dan confusiones conceptuales entre prevalencia e incidencia, siendo la *prevalencia* el número de personas viviendo con una enfermedad en un momento dado y la *incidencia*, el número de nuevos diagnósticos de una enfermedad en un año determinado. La *prevalencia* es el parámetro que se utiliza como criterio en la definición de las enfermedades poco frecuentes (1, 2).

Como características que definen estas patologías, se enuncian una serie de criterios clínicos: son un grupo de enfermedades muy heterogéneas, en su mayoría se inician en edades tempranas de la vida (neonatales) pero pudiendo presentarse en la edad adulta; tienen carácter crónico, progresivo en muchas de ellas e incluso graves, con una elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad. Estas patologías presentan gran complejidad etiológica, diagnóstica y de pronóstico en algunos casos desconocido. Requieren un manejo y seguimiento multidisciplinario. Lo más importante al momento de generar líneas de investigación en EPOF, es que la naturaleza de los procesos patológicos es poco conocida y varía desde enfermedades que afectan a un único sistema orgánico hasta enfermedades que son multisistémicas (3).

Principalmente las personas afectadas acarrean un alto grado de dependencia, carga social, sanitaria y económica, además, las personas que conviven con una EPOF requieren de una atención psicosocial, que contemple la asistencia clínica especializada en atención primaria y/o de alta complejidad. Teniendo en cuenta estos aspectos, se traduce el alto costo económico para el manejo de las mismas, siendo la prevención de los daños irreversibles la detección y tratamiento precoz y uno de los primeros desafíos al momento de implementar estrategias innovadoras en el estudio de nuevas terapias para estas patologías (3, 4).

Las EPOF son invisibles en nuestro sistema de información sanitaria, debido a la falta de sistemas apropiados de codificación, clasificación y unificación de datos. Conocer su frecuencia, distribución territorial y otras características que posibiliten estudios de disponibilidad, efectividad, eficiencia y acceso a los servicios sanitarios, es esencial. En este sentido, ...“*los registros sanitarios unificados son una herramienta de incalculable valor en el caso de enfermedades de baja frecuencia dada la dispersión de la información y el grado de desconocimiento de las mismas*” (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER España) accesible en www.orphanet-espana.es). Su abordaje supone “*registro de datos relevantes y fiables que permitan hacer inferencias específicas sobre la población diana para plantear acciones de prevención, control o investigación en el ámbito de nuevas terapias para dichas enfermedades*” (4).

1.2 Terapias para EPOF

Los principales inconvenientes que se presentan para llevar adelante estudios específicos para EPOF, suelen ser disparadores y generadores de metas y objetivos para la implementación de propuestas innovadoras, El escaso número de pacientes, la carencia de opciones terapéuticas, la poca eficiencia en algunas ya existentes, hacen que la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos requiera de grandes esfuerzos. Uno de los principales desafíos para la implementación de estudios clínicos de medicamentos huérfanos, es la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de los fármacos debido a: a) el *escaso número de pacientes* identificados por cada patología (o identificados pero con alto índice de mortalidad) siendo una necesidad el reclutamiento de pacientes con *diagnóstico genético preciso*; b) la *dificultad para validar científicamente los resultados del trabajo de investigación* ya sea mediante el seguimiento del individuo en estudio o mediante investigación en células del propio paciente; c) las *barreras financieras* que ocasionan falta de apoyo a la investigación; d) las *barreras sociales* en la atención socio-sanitaria de calidad, integrada y articulada con la prevención (diagnóstico pre-implantatorio) y/o detección precoz (pre o neonatal); d) el *acceso a tratamientos* de alto nivel de complejidad o terapéutica validada y

aprobada por diversas instituciones de regulación de estas drogas, ya que poseen costos altísimos en el mercado local (5, 6, 7).

1.3 Población vulnerable y EPOF

Un alto porcentaje de afectados con EPOF son niños, siendo una población vulnerable por ser menores y padecer una patología en su mayoría de origen genético, con rango variable de afectación motora y/o cognitiva. La mayoría de los pacientes con EPOF evolucionan hacia un cuadro clínico desfavorable con severo daño multisistémico y muchas veces con desenlace fatal en los primeros años de vida (8). El diagnóstico asintomático o en etapas tempranas de algunas de estas enfermedades, ya sea mediante programas de tamizaje neonatal y/o derivación precoz del paciente a centros especializados de genética metabólica ofrece la posibilidad en algunos casos, de alterar el curso de la enfermedad, reducir su morbilidad/mortalidad y poder acceder a una terapia que podría significar un gran avance en la mejora de las condiciones de vida e incluso la cura de estos pacientes (9).

En el área geográfica central de Argentina, en la Córdoba Capital, se encuentra el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, inaugurado en 1894 y considerado centro de referencia nacional e internacional para el estudio de enfermedades EPOF. Sito en sus dependencias, el Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO) desde el año 1976, está localizado físicamente en el sector de laboratorios especializados y su función primordial es el diagnóstico, la docencia e investigación en EPOF debidas a metabolopatías congénitas. En el cuidado integral del paciente, CEMECO cuenta con actividad de consultorio y de laboratorio para múltiples test diagnósticos bioquímicos y de biología molecular. Asociado a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba y al Ministerio de Salud de la Pcia de Córdoba, CEMECO ha consolidado una reconocida calidad científica e impacto clínico regional e internacional. Los avances obtenidos a lo largo de su actividad y crecimiento han permitido desarrollar múltiples estrategias de estudio de EPOF, así como protocolos terapéuticos, en su conjunto vinculados a proyectos de investigación científicos y en el marco de una actividad médica traslacional. El aporte de CEMECO en el diagnóstico precoz de las patologías metabólicas permite ofrecer además un tratamiento

eventual inmediato y/o un correcto asesoramiento genético del paciente y su familia, disminuyendo el impacto económico negativo de estas afecciones en el sistema de salud. La actividad de consultorio es específica, ya sea para la atención de pacientes hospitalarios (son referidos entre 500 y 700 por año), como así también la derivación de pacientes (un promedio de 600 al año), todos ellos con presentación clínica multisistémica, recibiendo una atención multidisciplinaria. La participación en la práctica clínica es multidisciplinaria (neurólogos, genetistas, oftalmólogos, nutricionistas, entre otras especialidades vinculadas específicamente en la complementación del consultorio especializado), con estudios de diagnóstico bioquímico especializado en una primera etapa, a fin de contribuir al reconocimiento y tratamiento con internación o ambulatorio, de individuos afectados con este grupo de patologías.

1.4 Medicamentos huérfanos: desarrollo del mercado local

La disponibilidad de medicamentos para pediatría es escasa a nivel mundial, posiblemente debido a que ocasionan riesgos asociados a errores o efectos adversos específicos durante el desarrollo y crecimiento. Por lo tanto, los medicamentos deben poseer amplia evidencia científica sobre la calidad, seguridad y eficacia y la aprobación para indicaciones pediátricas. En este sentido, la evidencia indica que existen grandes inconvenientes en la cobertura y financiación de estos medicamentos para la población pediátrica. Por lo tanto, es un nuevo desafío en biomedicina el desarrollo de estrategias innovadoras para la generación de herramientas biológicas destinadas al ensayo de nuevas terapias para EPOF. Esta tecnología debe estar acompañada de la disminución del alto costo, los tiempos requeridos para su ensayo y aprobación, conjuntamente con una mejora en la calidad de vida y disminución de efectos adversos, incluso a largo plazo (3).

Los medicamentos huérfanos denominados así por tratar enfermedades poco frecuentes o “huérfanas”, son la única opción terapéutica disponible para un número pequeño de EPOF. Existe consenso en dos criterios para definir si un medicamento es huérfano: a) epidemiológico, respecto a la prevalencia o incidencia baja de la enfermedad en una población y b) económico, debido a la presunción de no rentabilidad del medicamento destinado al tratamiento, por la baja demanda (3). Son considerados de alto valor terapéutico, sin embargo,

son opciones que muchas veces vienen asociadas con altos costos de I+D. Si bien el interés de las compañías farmacéuticas en el desarrollo de medicamentos huérfanos está creciendo, aun en la actualidad existe un número muy escaso de éstas drogas. Los gobiernos han implementado incentivos económicos orientados a alentar la investigación y la producción de estos fármacos, (beneficios fiscales, asistencia sobre protocolos de comercialización y la exclusividad de la patente durante diez años) (<http://fadepof.org.ar/>). La situación actual es que sólo entre el 10 y el 15 % de las EPOF tienen tratamiento, pero gran parte de ellos no son curativos, sino que retrasan la aparición de las manifestaciones clínicas de estas patologías o están destinados a controlarlas.

Entre ellos, la Terapia Génica para ciertas enfermedades poco frecuentes podría ser considerada dentro de los “medicamentos” para enfermedades huérfanas. Está orientada a reparar o sustituir el gen defectuoso que causa enfermedad, mediante la introducción de material genético (obtenido en laboratorio mediante técnicas de biología molecular) en el interior de las células del propio paciente, utilizando como vehículo un vector (móvil que lleva el ADN del gen preciso), con el objetivo de sustituir o reparar el gen dañado (11). Según la directora del Programa de Terapia Génica del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, Gloria González Aseguinolaza, “...las enfermedades poco frecuentes cuyo origen se deba a la mutación de un solo gen (denominadas monogénicas) serán las principales beneficiadas en los próximos años de estos fármacos que involucren terapia génica, ya que, al administrar la versión correcta del gen deficitario, podrían curar o paliar la patología”. Sin embargo, el nodo se centra en la industria farmacéutica, donde a partir de ensayos en curso, se plantean obstáculos respecto a como superar los altos costos de la investigación pre-clínica y clínica, los posibles efectos adversos (muchas veces observados a largo plazo) y las consideraciones éticas para su investigación y desarrollo.

En un estudio del mercado local, la empresa Sanofi (www.sanofi.com.ar) está vinculada a protocolos I+D para EPOF. Esta farmacéutica se encuentra radicada en nuestro país y fue formada en 2004 tras la adquisición de Aventis SA por parte de Sanofi-Synthelabo SA.

La integración, el desarrollo y el perfeccionamiento del Programa de Cumplimiento para Sanofi (US) comenzaron a fines de 2004 y luego Sanofi se fusionó con otra empresa farmacéutica quedando Sanofi-Genzyme a partir del 2011. Sanofi Genzyme, ha invertido más de 5.2 billones de euros en investigación y desarrollo de nuevos productos para terapias en EPOF durante los últimos años. Actualmente cuenta con un portfollio de 20 nuevas terapias dentro de las principales áreas de estudio, entre ellas principalmente EPOF de atesoramiento lisosomal.

1.5 Empresas de Base Tecnológica

Una de las acciones claves para afianzar la competitividad de una región o país, es el proceso de innovación, mediante acciones claves para estimular el desarrollo local o regional. Uno de los indicadores utilizados para medir la innovación (OSLO, 2005), es la transferencia de conocimiento desde las Universidades o Centros de Investigación hacia los sectores sociales y productivos. La vinculación formal con empresas u otras organizaciones es una herramienta en auge para facilitar el proceso innovador. Como ejemplos de vinculación formal, podemos citar: contratos, licencias, patentes, publicaciones, asistencia técnica, cooperación de programas y acuerdos en I+D, intercambio de personal entre los distintos actores y el establecimiento de Empresas de Base Tecnológica, creadoras de valor y dinamizadoras de la economía (12). En este contexto, las Empresas de Base Tecnológica (EBT) constituyen un nuevo grupo de organizaciones que desarrollan productos con un alto grado de conocimientos y recursos humanos calificados (13). La creación de empresas derivadas de la actividad científica, se conoce bajo la denominación de “*spin-off académicas*”. Son empresas creadas por investigadores o profesores vinculados a instituciones académicas a partir del conocimiento desarrollado en su labor investigadora, ya que constituyen un valioso instrumento para convertir el conocimiento en innovación y contribuir así al desarrollo económico y social. (14).

La generación de EBT está orientada a interactuar con empresas, principalmente valiosas en áreas estratégicas regionales en nuestro país. El fortalecimiento del proceso innovador genera vínculos entre la ciencia y la industria con el fin de lograr resultados positivos en la generación de *nuevas*

herramientas, necesarias para la sociedad y será el modelo adoptado para la generación del producto deseado para comercialización.

2. PLANTEO DEL PROBLEMA

Estar inmerso en un sistema público de salud, nos lleva a cuestionarnos cuánto de nuestro trabajo cotidiano, además de ser asistencial, podría estar orientado a metas y objetivos innovadores asociados a un componente inherente a la profesión que desarrollamos. La Responsabilidad Social en este caso denominada Profesional (RSP) resulta significativa para la población general y particularmente en quienes serían los principales beneficiarios, mediante la creación de un producto orientado a contribuir a satisfacer necesidades particularmente en neonatos, niños y adolescentes que asisten periódicamente a CEMECO, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba, Argentina, centro de referencia nacional e internacional para el diagnóstico y estudio de patologías EPOF.

Este proyecto se ubica en lo que actualmente se denomina medicina traslacional orientada al paciente y se refiere al vínculo que hay entre la investigación básica, haciendo uso de desarrollo tecnológico innovador y las potenciales aplicaciones clínicas que derivan de estos estudios. Los objetivos planificados en este trabajo final, están en concordancia con los lineamientos nacionales fijados en el *Plan Argentina Innovadora 2020*, que fomenta “*gestionar la implementación de tecnología innovadora en el abordaje de estudios traslacionales de medicina regenerativa*” (15).

3. OBJETIVO GENERAL

El objetivo General de este trabajo final es desarrollar, gestionar y comercializar un reservorio local de células pluripotentes inducidas (iPSC) de grado clínico provenientes de pacientes con diagnóstico preciso de EPOF y asociado a un Banco de Datos digitalizado, en conjunto denominado BACPi. Esta herramienta biotecnológica innovadora resulta de gran utilidad en el ensayo de nuevas terapias para estas patologías.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1 Objetivos Tecnológicos

- * Organizar un sistema de registro informático para la implementación de un Banco de Datos clínicos, genéticos y de seguimiento personalizado.
- * Desarrollar protocolos de cultivos celulares primarios, a partir de material obtenido de cirugías o biopsias de piel/músculo de pacientes EPOF e individuos sanos como controles.
- * Implementar un protocolo de reprogramación celular para la obtención y conservación de iPSC.
- * Protocolizar mecanismos de diferenciación celular específica y conservación del material biológico.

4.2 Objetivos socio-económicos

- * Planificar la creación de una Empresa de Base Tecnológica.
- * Gestionar la co-financiación y obtención de fondos no reembolsables para el desarrollo de las primeras etapas previas a la producción.
- * Planificar la implementación progresiva de las etapas secuenciales de la línea completa de producción (cultivo primario – iPSC – célula diferenciada) en el tiempo establecido y su comercialización.
- * Generar mecanismos de difusión de los productos generados y respecto al beneficio del uso de estos reservorios celulares como herramienta biológica que facilita el ensayo de nuevas drogas o terapéuticas específicas en humanos.
- * Asegurar mediante convenios, que los pacientes EPOF donantes de material biológico de grado clínico, aseguren un beneficio de retorno de futuras terapéuticas que pudieran validarse mediante esta herramienta para la patología que padecen.

5. PROPUESTA DE TRABAJO

Los estudios pre-clínicos de nuevos fármacos o mecanismos génicos asociados a terapéutica, son actualmente llevados a cabo en líneas celulares inmortalizadas o animales de bioterio, por tal motivo, contar una herramienta biológica humana de naturaleza autóloga (propia del mismo paciente), significará un gran avance en cuestión de tiempos, costos, regulaciones y

controles, haciendo posible la validación de nuevas terapias emergentes para EPOF. En este proyecto se plantea crear una *plataforma biológica-tecnológica* de alto rendimiento a partir de la colección de líneas celulares de grado clínico, es decir, un *producto biológico* propio de cada paciente y obtenido a partir de procedimientos quirúrgicos indicados por otras circunstancias o biopsias de piel/músculo programadas por profesionales colaboradores con fines diagnóstico. El material biológico provendrá de individuos sanos y de pacientes EPOF que tengan un déficit enzimático específico o estudios genéticos determinantes. Esta plataforma biológica de base tecnológica está asociada a la generación de un *producto digital*, que consistirá en la recolección y sistematización de información “*Base de Datos*” del fenotipo clínico y genotipo de cada paciente para una mejor comprensión de su individualidad genética. El registro de datos clínicos, evolución y respuesta a terapias (en caso de estar disponibles para la patología) de cada individuo, estará asociado a la línea celular generada, formando en su conjunto lo que se denominará BACPi. La comercialización de estos productos se hará mediante la generación de una EBT orientada a interactuar principalmente con empresas o profesionales a nivel nacional.

6. DESARROLLO TÉCNICO

6.1 Características distintivas del producto y demandantes

El BACPi es creado para abordar la demanda creciente de material biológico humano para ensayos pre-clínicos, ya sea líneas celulares primarias y/o derivados biológicos a partir de protocolos de reprogramación celular específica. El grado de innovación del producto a comercializar es el valor agregado en la generación de iPSC con alto grado de calidad en todos los requerimientos y controles, cuya producción podrá ser implementada como un servicio “*on demand*” es decir a requerimiento del “cliente”. Consistirá en un banco de células de grado clínico centralizado, proveniente de donantes controles (sanos) y pacientes con diagnóstico preciso dentro de las EPOF. Brindará un rápido acceso a investigadores del mundo académico y principalmente a la industria farmacéutica, que podrá adquirir el producto en

diferentes presentaciones, biológico (línea celular primaria, iPSC o línea celular diferenciada) y digital (Banco datos clínicos) (16, 17, 18). El BACPi ofrecerá diferentes opciones de contratación de sus servicios, haciendo posible el acceso a todos los productos derivados y garantizando mediante acuerdos, un retorno o beneficio adicional a los pacientes EPOF que colaboren con la donación de material biológico para su generación. En lo que respecta a potenciales compradores debemos considerar aquellos laboratorios interesados en el ensayo de terapias autólogas o el uso de herramientas biológicas innovadoras para ensayo de nuevas drogas para patologías EPOF. Existen laboratorios de radicación nacional con amplia trayectoria en el mercado y la implementación de protocolos o ensayos farmacológicos para EPOF. Entre ellos podemos citar BAGO, ELEA, GADOR, RAFFO, Roemmers, Sanofi-Genzyme y SANDOZ. Este producto también podría ser licenciado su desarrollo y utilización considerando la participación de laboratorios nacionales radicados en la provincia de Córdoba como UNC-hemoderivados (dependiente de la Universidad Nacional de Córdoba) o el laboratorio Savant Pharm, una compañía sustentable e internacional radicada en la provincia.

6.2 Antecedentes en el mercado mundial

Actualmente, el único antecedente en el mundo es un consorcio europeo, el *Banco Europeo de Células Madre Pluripotentes Inducidas* (EBiSC) (<https://ebisc.org/>) actualmente sin fines de lucro, que brinda servicio a investigadores mediante el acceso a casi 800 líneas de células iPSC humanas derivadas de pacientes para el modelado de enfermedades. *El objetivo del EBiSC (Banco Europeo de Células Madre Pluripotentes Inducidas) es "...establecer un banco de células iPSC que sea el recurso de "acceso" para la caracterización, almacenamiento y distribución de células iPSC de alta calidad de individuos normales o enfermos".* Este portafolio es una extensión de la asociación *Public Health England* (<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>) distribuidor de la Colección Europea de Cultivos Celulares Autenticados (ECACC). Ofrece una solución completa para el flujo de trabajo con iPSC, que incluye nuevos kits de reprogramación e insumos específicos como medios de cultivo, anticuerpos marcadores específicos de células madre y kits de

caracterización. Se tomará como modelo organizacional de negocio este consorcio europeo.

7. PLAN DE EJECUCIÓN

7.1 Plan de Gestión

La gestión de organización será mixta, ya que el BACPi comenzará utilizando la estructura edilicia de CEMECO sito en el Hospital de Niños de la Sma. Trinidad de la Ciudad de Córdoba. Sin embargo, el personal involucrado en su administración y desarrollo, tendrá dependencia mixta, CONICET, Ministerio de Salud (Nación y Provincia) y personal administrativo contratado por la EBT.

Se proyectan dos primeras etapas (ETAPA 1 Y ETAPA 2) para el desarrollo del producto (iPSC) y una escalabilidad a corto plazo (ETAPA 3) a partir de la demanda de productos biológicos derivados. Se evaluará licenciar la producción o asociarse con una empresa Farmacéutica para su posterior escalabilidad.

Se establecerá una cadena de suministro local, robusta y confiable, con criterios de calidad aceptados internacionalmente y una logística de distribución nacional (en esta primera etapa de gestión).

7.2 Instituciones Intervinientes

Tipo de entidad	Nombre	Aportes
Organismos CyT	CONICET	Recursos humanos / Equipamiento
Universidades	UNC	Recursos humanos / Equipamiento
Empresas	Generación de Convenios con Farmacéuticas orientadas al estudio de terapias EPOF (Sanofi-Genzyme, Shire, Innovative, Biomarine, entre otras)	Convenios a acordar
Entidades de I+D	Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación (COFECYT)	Financiación Fondos No Reembolsables
Otros	Ministerio de Salud de la Pcia de Córdoba/Nación	Recursos Edilicios y Humanos / Equipamientos

7.3 Organigrama de ejecución en ETAPAS

Las etapas programadas para su implementación y desarrollo son las siguientes: ETAPA 0 (adecuación de las instalaciones y puesta a punto), ETAPA 1 (producto cultivos primarios), ETAPA 2 (generación de iPSC) y ETAPA 3 (diferenciación de iPSC a linajes celulares).

Durante los 6 meses previos al comienzo del proyecto, se planifica la **ETAPA 0**, en donde se desarrollarán las actividades programadas para adecuación del espacio e infraestructura destinado al BACPi, compra de equipamiento e insumos y capacitación del personal especializado.

El plazo de ejecución de las ETAPAS 1, 2 y 3 es en un período de 12 meses (1^{er} año) (Tabla 1). La ETAPA1 es la etapa inicial y corresponde a la obtención de los cultivos primarios de controles normales y pacientes EPOF, la ETAPA 2 corresponde a la generación de iPSC a partir de los cultivos obtenidos en la etapa 1 y la ETAPA 3 el proceso final orientado a la diferenciación de iPSC a linajes celulares específicos. Los costos e ingresos estimados para cada periodo, han sido organizados en el FLUJO DE FONDOS (Anexo 2). La generación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT) permitirá en un futuro escalar a la concreción de la ETAPA 4 que será la comercialización de insumos para derivados biológicos, no planificada en este proyecto.

Tabla 1: Etapas de organización para la puesta en funcionamiento del BACPi

ETAPAS	Actividades principales ¹	Actividades Técnicas Breve descripción ²	Resultados esperados	Localización
ETAPA 0 (6 meses previos al comienzo) PUESTA EN MARCHA	Adecuación del espacio e infraestructura edilicia Compra de insumos	*Adecuación a las normas de bioseguridad y autorizaciones institucionales para recolección y conservación de material biológico *Evaluación CIEIS (Comité de Ética de la Investigación en Seres humanos) *Compra de equipamiento sala de cultivos celulares	*Aprobación de los Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, de los protocolos a implementar *Adecuación edilicia, gestión de equipos e insumos para cultivos celulares	CEMECO, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina

¹ Conjunto de actividades que se consideran pertinentes para la ejecución del proyecto.

² Descripción de actividades

		“Compra de insumos y material descartable para cultivo celular		
ETAPA 1 (3 meses)	Capacitación de recursos humanos específicos	<p>Cursos de especialización en el desarrollo de iPS humanas a partir de células diferenciadas</p> <p>Estancia de colaboración para el entrenamiento y la adquisición de experiencias y habilidades.</p>	*Capacitación de personal en relación a metodología específica para generación de reservorio de células de grado clínico	<p>Acuerdos de formación de recursos humanos en centros especializados:</p> <p>- <i>Centro de Diagnóstico Enfermedades Metabólicas Hereditarias (CEDEM), Universidad Autónoma de Madrid, España</i></p> <p>- <i>Instituto de Biología molecular “Severo Ochoa” (IBM), Universidad Autónoma de Madrid, España.</i></p>
	Desarrollo del producto cultivos primarios y comercialización	Ministerio de Salud: Control de Calidad en la puesta en funcionamiento de cultivos celulares primarios	<p>Reclutamiento de voluntarios sanos y pacientes EPOF, obtención de CI para conservación de material genético y células en cultivo</p> <p>Validación del procedimiento para cultivos celulares primarios.</p> <p>Primeras etapas de comercialización del producto</p>	CEMECO, Hospital de Niños de la Sma. Trinidad, Córdoba, Argentina
ETAPA 2 (Primeros 6 meses)	Reprogramación a iPSC BACPi	Reclutamiento de pacientes EPOF Obtención de CI para conservación de material genético y células Base de Datos digitalizada asociada.	<p>Desarrollo de líneas celulares estables de pacientes EPOF</p> <p>Desarrollo de iPSC de pacientes EPOF</p>	CEMECO, Hospital de Niños de la Sma. Trinidad, Córdoba, Argentina

		Biopsia de piel Cultivos primarios de fibroblastos de grado clínico Reprogramación celular iPSC	Generación del reservorio de iPSC-EPOF	
ETAPA 3 (durante los primeros 12 MESES)	Obtención de productos celulares diferenciados BACPI	Diferenciación de líneas celulares de interés	Comercialización de todos los productos planificados	CEMECO, Hospital de Niños de la Sma. Trinidad, Córdoba, Argentina

7.3.1 ETAPA 0 - Adecuación de las instalaciones, insumos y equipamiento

Esta etapa contempla las siguientes actividades:

a) Adecuación del espacio e infraestructura edilicia y compra de insumos: El espacio edilicio, una superficie de 70 m², está disponible en CEMECO, sito en el sector de Laboratorios Especializado del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Min. Salud Pcia. de Córdoba. Es necesario adecuar las instalaciones mediante divisiones de construcción en seco para sectorizar zona de cultivos celulares, pre-cultivo y zona de registro y administración. Además, se adquirirán equipamientos necesarios para optimizar la producción y conservación células provenientes de cultivos primarios durante el primer año: termo de N₂ líquido, freezer -80°C, mesa de flujo laminar de seguridad biológica, PC (CPU y monitor) para registro base de datos, equipamiento menor y compra de descartables.

CEMECO cuenta con actividad de consultorio, laboratorio para múltiples test diagnósticos bioquímicos y de biología molecular, referentes en la investigación de errores congénitos del metabolismo. Dispone de infraestructura y equipamiento específico para estudios metabólicos plasmáticos y urinarios (i.e., ácidos orgánicos, aminoácidos, purinas/pirimidinas, ácidos grasos, azúcares, múltiples determinaciones enzimáticas, etc.), isoelectroenfocado (PhastSystem;

GE) para estudio de glicosilación de transferrina, HPLC Hewlett Packard 1100 (fluorescencia, UV y electroquímico), dos equipos para PCR (Mastercycler), un transiluminador UVP, equipos para análisis de proteínas y DNA, fuentes de poder (BioRad), estufa de 37°C y 56°C, balanzas, microcentrífuga, ultracentrífuga refrigerada.

b) Capacitación de recursos humanos: Se prevé la capacitación de personal especializado en cultivos celulares y reprogramación celular, esta instancia se hará en colaboración con grupos referentes en el tema en la Universidad Autónoma de Madrid, España. Los costos de validación metodológica, consultorías y servicios de acreditación comercial y capacitación de personal especializado, así como la certificación de calidad de las instalaciones, serán incluidos en esta etapa previa de gestión. En esta etapa se considera como activo el importe de fondos no reembolsables obtenido a partir de la financiación solicitada al Consejo Federal de Ciencia y Tecnología (COFECYT) (ver solicitud de Financiación Anexo 1).

7.3.2 ETAPA 1- Puesta en Funcionamiento BACPi

a) Base de Datos digitalizada asociada al reservorio celular: Se procederá a crear un registro de pacientes (nacionales) con EPOF, que incluya parámetros clínicos (datos de identificación generales, edad de inicio, manifestaciones clínicas, progresión y eventual signo y/o síntoma guía), así como datos referidos al análisis de biopsias e imágenes por ej. RMN de cerebro, entre otras. Estos datos asociados al ingreso de material biológico, quedaran registrados en una plantilla Excel especialmente diseñada para la gestión del BACPi.

b) Obtención, procesamiento y conservación de muestras biológicas: Las muestras biológicas que se utilizarán serán obtenidas y procesadas mediante procedimientos de rutina del laboratorio especializado CEMECO, para estudios bioquímicos y genéticos. La caracterización genética será realizada para cada paciente incluido en el estudio y con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria, Para el estudio genético, se utilizarán estrategias de genética-molecular en el análisis de secuencia de gen candidato específico o de un panel de genes EPOF específicos. En aquellos casos en que estos estudios (i.e., gen candidato y/o panel de genes específico) no resulte en un diagnóstico

genético de certeza, estando la impresión clínica fuertemente orientada hacia una forma de EPOF, se procederá al estudio de secuenciación masiva, ya sea exómica o genómica de dicho paciente en colaboración con consorcios genómicos privados. Las muestras de sangre de pacientes, obtenidas previo consentimiento informado y aceptación de participación del paciente o tutor/responsable, se obtendrán en tubos con EDTA y el ADN será preparado siguiendo un procedimiento consensuado de los laboratorios CEMECO. Las muestras de ADN serán suspendidas en buffer TE (~400 ng/ul) y caracterizadas en cuanto a pureza, concentración e integridad, usando lectura A260/A280 y análisis por electroforesis en geles sumergidos de agarosa. Estas muestras se destinarán a análisis genético posterior y a la generación del banco de ADN de paciente.

c) Generación de cultivos primarios y banco genético: Se generará un reservorio de ADN y de líneas celulares de grado clínico (cultivos primarios de fibroblastos), provenientes de biopsias de pacientes EPOF, según protocolos convencionales en la práctica hospitalaria. Los mismos serán conservados por duplicado en freezers independientes a -80°C (ADN) o suspensión en 80% suero fetal bovino y 20% DMSO en atmosfera de nitrógeno líquido. Para la implementación de dichos registros y bancos biológicos se seguirán las guías y pautas de procedimientos y resguardos éticos para el uso de información confidencial y muestras biológicas humanas (Figura 1).

d) Conservación de muestras: Posterior al diagnóstico de los pacientes que aceptaron la donación de material biológico para su conservación y producción de derivados, se realizará un análisis anatomo-patológico de las biopsias obtenidas para su caracterización histológica. Además, el material obtenido se someterá a enfriamiento rápido por inmersión en isopentano pre-enfriado en nitrógeno líquido, y se guardarán a -70°C y posteriormente serán almacenadas en tanques de nitrógeno (N₂) líquido. El nitrógeno líquido es nitrógeno puro en estado líquido a una temperatura de -195,8 °C a una presión de una atmósfera. Las muestras incluidas en el reservorio que formara parte de BACPi serán anonimizadas y almacenadas durante 10 años.

c) Comercialización de productos: La creación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT) es la herramienta de comercialización de los productos generados y para adquisición de otros fondos económicos mediante

autogestión. Para avanzar hacia la generación de una EBT se propone un Plan de Negocio (Flujo de Fondos Anexo 2).

7.3.3 ETAPA 2 - Reprogramación celular a iPSC: La reprogramación de células somáticas para la generación de células iPSC, puede lograrse mediante diferentes tecnologías. En este caso se procederá a partir de fibroblastos de pacientes EPOF y material proveniente de individuos sanos. Estos aspectos serán implementados según el protocolo reportado (Thiesler et al., 2016). En resumen, se realizará un cultivo de fibroblastos de pacientes positivos para EPOF y de otros de una línea celular de fibroblastos embrionarios humanos (huEFs) usadas como “feeder cells”. La reprogramación de las líneas de pacientes se realizará por medio del uso de vectores lentivirales conteniendo factores de reprogramación (por ej: OCT4, KLF4, SOX2 y cMYC) cuya expresión será monitoreada (17). Estos linajes celulares serán conservados por duplicado en suspensión en 80% suero fetal bovino y 20% DMSO en atmosfera de nitrógeno líquido (idem fibroblastos) (Figura 1).

7.3.4 ETAPA 3 - Obtención de productos celulares diferenciados: La diferenciación de células madre requiere métodos de cultivo estandarizados para garantizar resultados fiables y reproducibles. Es importante conocer cuál es el origen embrionario del linaje a diferenciar a partir de la iPSC obtenidas: a) el ectodermo es la capa exterior del embrión temprano y da lugar principalmente a células neuronales y piel, b) el mesodermo es la capa media del embrión en desarrollo y da lugar al músculos, riñones y sangre y c) el endodermo es la capa germinal primaria más interna y da lugar a varios sistemas, como los intestinos, el hígado, el pulmón, el páncreas y la tiroides. Los medios, suplementos y sustratos utilizados deben proporcionar un conjunto de herramientas flexible y fácil de utilizar para la diferenciación al linaje celular deseado. Estos procedimientos serán desarrollados según protocolos estandarizados y el uso de kits de diferenciación específicos (17, 18) (Figura 1).

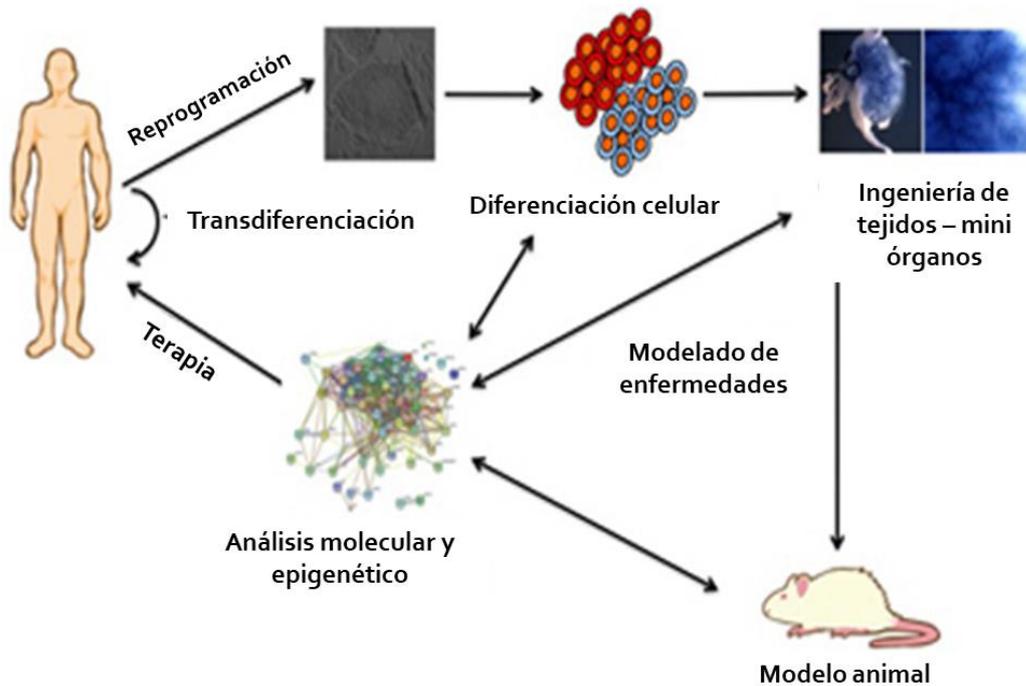


Figura 1: Obtención y funcionalidad de iPSC. Las células madre pluripotentes fueron inducidas a partir de cultivos primarios del paciente, representando una herramienta sin precedentes para el modelado de enfermedades *in vitro* y definición de protocolos para la diferenciación celular específica. Mediante mecanismos que permitan la corrección de los defectos genéticos que conducen a la enfermedad, no solo se comprenden los mecanismos moleculares y celulares que permiten la progresión de la misma, sino también lo que es más importante, es posible identificar nuevos mecanismos que conduzcan a la regeneración de órganos e implantación como terapia autóloga específica para cada paciente. La combinación de metodologías de edición de genes (CRISPR) con protocolos definidos para la diferenciación de tejidos nos ayuda a generar sistemas *in vitro* para testear nuevos fármacos y el modelado de enfermedades EPOF.

A manera de ejemplo, se podría utilizar un *Kit* de diferenciación de cardiomiocitos a partir de iPSC y un *Kit* de inmunocitoquímica de cardiomiocitos humanos para verificar la diferenciación (thermofisher.com/cardiadiff). La miocardiopatía hipertrófica familiar (MCH) es una enfermedad cardíaca hereditaria que afecta aproximadamente a 1 en 500 personas en todo el mundo. Durante los últimos 20 años, los investigadores han identificado más de 500 mutaciones en más de 20 genes asociados a estas patologías que pueden tener un rol esencial en el desarrollo de la enfermedad. Pacientes con MCH exhiben engrosamiento anormal del miocardio del ventrículo izquierdo y están en mayor riesgo de complicaciones como arritmia, fallo cardíaco y muerte súbita (19). A partir del desarrollo de esta tecnología que utiliza células madre derivadas de pacientes como terapias autólogas, es posible la generación de modelos cardíacos construidos de células madre pluripotentes inducidas (iPSC)

derivadas de donantes humanos que padecen enfermedades cardiovasculares hereditarias. El modelado de estas enfermedades mediante esta herramienta innovadora, proporciona nuevas perspectivas hacia la identificación de nuevas drogas/terapias y su validación mediante estudios de eficacia, toxicidad en ensayos clínicos de la industria (Figura 1).

A continuación, se incluye un diagrama de flujo sencillo de la organización del BACPi, (Figura 2). A partir de la determinación clínica/genética de pacientes EPOF, se recolectarán biopsias de piel mediante punción cutánea para generación de cultivos primarios de fibroblastos, reprogramación a iPSC y caracterización por marcadores pluripotentes y de integridad cariotípica (18)

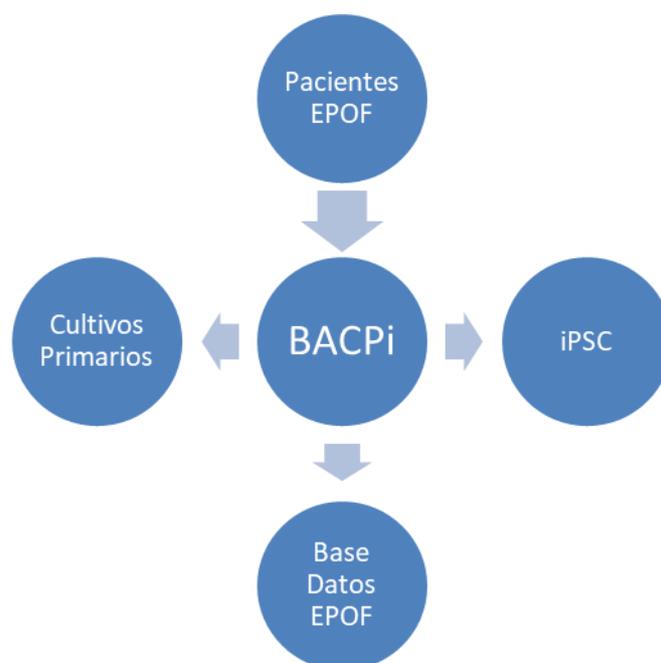


Figura 2: Diagrama de flujo que incluye incorporación de productos biológicos (células de grado clínico de pacientes EPOF y generación de entregables biológicos (cultivos primarios, iPSC y células diferenciadas) e informáticos (Banco de Datos pacientes EPOF).

8. PLAN ECONOMICO FINANCIERO

8.1 Estudio de mercado

La generación de nuevas herramientas de I+D apunta a hacer menos compleja la investigación y los pasos necesarios para validación de nuevas terapias, sobre todo favoreciendo estudios pre-clínicos en material biológico propio de pacientes y disminuyendo los costos del producto obtenido sobre todo cuando será aplicado en seres humanos. En el mercado actual, a la hora de financiar la

producción de un medicamento, en el sitio web de EURORDIS (<https://www.eurordis.org/>, una de las organizaciones de pacientes con más trayectoria en la defensa de los derechos de las personas con EPOF en el mundo) afirman que *“Un buen medicamento para un paciente de una enfermedad rara es un medicamento que esté disponible en el país donde vive y a la vez sea asequible”*. Esta asociación es la que ha trabajado intensamente junto a otros grupos sobre lo que se denomina “Precios del Foro Farmacéutico” identificando obstáculos en cuanto al acceso de los medicamentos siendo el principal, el precio y/o el reembolso, ya que las autoridades nacionales suelen ser reacias a reembolsar medicamentos huérfanos muchas veces con un elevado costo y que requieren extensiones de las indicaciones y tratamientos de por vida. El Dr. Josep Torrent-Farnell (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona, España y Profesor del Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica de la Universidad Autónoma de Barcelona), como miembro del Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea del Medicamento (https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es) y refiriendo a costos en el desarrollo que impactan en los medicamentos destinados a las EPOF, asegura que *“el coste económico siempre es una barrera, especialmente en estas terapias que son complejas, que abarcan desde las clásicas a la gran innovación que se ha abierto mucho más con la expansión de la biotecnología, la genética y la genómica, en particular. Respecto al precio, cada medicamento huérfano hay que evaluarlo en su propia dimensión, cada enfermedad tiene sus propios retos y sus propios desafíos, su número de pacientes que se pueden tratar... En cuanto a si estos medicamentos son más caros que los convencionales, obviamente que sí. Van destinados a grupos muy pequeños y además en general son más complejos en investigación e incluso en mantenimiento del mercado debido al paradigma de la rareza de estas enfermedades...”*. Estos parámetros nos permiten dimensionar, que en este sentido la industria farmacéutica para EPOF funciona como formadora de precios. Respecto a la herramienta biológica que será ofrecida al mercado, podemos hipotetizar que al no haber productos similares locales e incluso comercializados a nivel mundial, probablemente funcione de igual modo y seremos formadores de precio.

8.2 Factores determinantes del precio del producto

El costo del producto estará determinado por una serie de factores inherentes principalmente a: a) la mano de obra calificada (un investigador categorizado y dos técnicos especializados), b) los insumos requeridos para el desarrollo de cultivos primarios, mantención de los clones iPSC y posterior diferenciación a linaje celular según cada patología en estudio. c) costos fijos y variables (ver 8.3).

En el flujo de fondos (Anexo 2) se pueden observar detalles de costos y depreciaciones a considerar, como así también la inversión inicial que estará dada por la financiación solicitada para la puesta en marcha ETAPA 0.

La determinación del precio del producto estará sujeta a:

- a) costos de producción incorporando un margen de utilidad esperado conforme al riesgo que presenta el proyecto y la inexistencia de productos similares en el mercado local.
- b) precios de tecnologías comparables en mercado internacional emergente.

Los ingresos se estiman a partir del cuarto mes de comenzada la producción de cultivos primarios, en función de la producción de iPSC (a partir de séptimo mes) y solicitud de células diferenciadas (luego de 12 meses de producción). Se comercializará el uso del reservorio de células y el acceso al BACPi. Estos recursos estarán disponibles tanto para sector público como privados. Actualmente no existe disponibilidad de los mismos en Latinoamérica, sólo en Europa el Banco Europeo de Células Madre Pluripotentes Inducidas (EBiSC), mencionado anteriormente y que no tiene fines de lucro sino, el objetivo es brindar un servicio a investigadores (800 líneas de células iPSC humanas derivadas de pacientes para el modelado de enfermedades), no menciona la posibilidad de adquirir estos productos para ensayos farmacológicos por parte de la industria.

La comercialización se implementará mediante una cadena de suministro de alcance local y nacional, que sea confiable y con criterios de calidad aceptados

internacionalmente. La logística será de distribución nacional en una primera etapa.

Los proveedores principalmente de los insumos para el desarrollo de estos productos son importadores y para adquisición de los mismos, al intervenir un organismo público, su adquisición para producción a escala piloto sería con exención impositiva.

El equipamiento necesario para el desarrollo de la Etapa 0 está disponible actualmente, pero será complementado el sector de cultivos celulares y conservación de muestras biológicas en termo de N₂ y freezer vertical -80°C, áreas claves para la expansión productiva.

Los recursos humanos afectados al proyecto, cuentan con capacidad técnica y científica para asumir las obligaciones de planificación y desarrollo del mismo, como así también la capacidad de gestión de personal jerárquico designado para cada área específica. El Centro de Estudio de las Metabopatías Congénitas (CEMECO), cuenta con infraestructura edilicia para servicio asistencial de alto nivel de complejidad.

8.3 Costos Fijos y Variables

Siendo el Hospital de Niños de la Sma. Trinidad, hay que considerar que no se deberán afrontar costos fijos como alquiler de las instalaciones, ni servicios básicos de agua corriente, luz, limpieza y mantenimiento del establecimiento, en estas primeras etapas. Sin embargo, pensando en la eficiencia económico-financiera del proyecto, aunque no tengamos un costo financiero fijo, en las instalaciones hospitalarias, los servicios que se brinden podrían ser destinados a otras actividades externas que aporten soluciones, es decir se genera un costo de oportunidad. Por este motivo, en el análisis financiero se tiene en cuenta para evaluar este proyecto el costo de oportunidad de otras alternativas.

Los costos variables serán de insumos/materia prima para generar los entregables, los cuales se incrementan con el aumento de la producción. También se considera la amortización de intangibles.

9. FINANCIAMIENTO

9.1 Adjudicación de Fondos No Reembolsables

A partir del análisis de diferentes instrumentos de financiación, se seleccionó como fuente de financiación con otorgamiento de aportes no reembolsables, los provenientes de Proyectos Federales de Innovación Productiva - Eslabonamientos Productivos vinculados 2016 (PFIP-ESPRO 2016) para la adjudicación de Aportes No Reembolsables (ANR) COFECYT (Tabla 2) (Ver Anexo 1). Esta selección se fundamenta en que la convocatoria cumple los requisitos respecto a conformación del personal / grupo de trabajo y co-financiación mínima requerida por parte de la contraparte, son fondos no-reembolsables y del cual se recibe mayor importe en relación a un periodo de tiempo más corto de ejecución del proyecto. Al momento se solicitó de financiamiento, Sept. 2016, era ventanilla abierta de llamado permanente, destinados al financiamiento de proyectos de innovación productiva y transferencia de conocimientos cuyas Ideas-Proyectos (IP) respondan a las demandas de innovación tecnológicas (DIT) identificadas por su jurisdicción y hayan sido aprobadas conjuntamente por el Consejo y la Autoridad de Aplicación Si bien no era tema incluido como DIT, fue ingresado de manera excepcional en esa convocatoria, en concordancia con el área de incumbencia y su pertinencia.

Tabla 2: Recursos afectados según rubro

Costo Total del Proyecto etapa 1 y 2	\$ 6.188.000,00
Solicitado al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación (COFECYT)	\$ 1.500.000,00
Aportado por la Contraparte (Ministerio Salud Pcia Córdoba y/o CONICET)	\$ 4.688.000,00

DETALLE DE LOS RECURSOS AFECTADOS SEGUN RUBRO

Bienes de capital - descripción	Monto solicitado al COFECYT \$	Monto aportado por la Contraparte \$
Freezer -80°C	0	938.000
Equipamiento crio preservación	150.000	200.000
PC	90.000	0
Cabina cultivos seguridad biológica	172.000	490.000
Autoclave de mesada	150.000	200.000
Adecuación infraestructura	0	1.500.000
Totales \$	562.000	3.328.000

Recursos humanos	Monto solicitado al COFECYT \$	Monto aportado por la Contraparte \$
Personal CIC-CONICET	0	148.000
Personal técnico	52.000	
Totales \$	52.000	148.000

Consultorías y servicios	Monto solicitado al COFECYT \$	Monto aportado por la Contraparte \$
Técnicos especializados / Gestión de control	404.000	346.000
Totales \$	404.000	346.000

Materiales e insumos	Monto solicitado al COFECYT \$	Monto aportado por la Contraparte \$
Material desarrollo cultivos celulares primarios y para generación de iPSC	200.000	566.000
Material descartable	282.000	300.000
Totales \$	482.000	866.000

9.2 Gestión de otros recursos económicos financieros

Es importante tener en cuenta que, desde el ámbito público, la planificación y ejecución de proyectos orientados a I+D resulta complejo e incluso complicado de enmarcar la apropiación de la innovación generada en el mercado. La creación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT) haría viable y ágil esta

instancia de comercialización de los productos generados y adquisición de otros fondos económicos mediante autogestión. Para avanzar hacia la generación de una EBT se propone un Plan de Negocio (Flujo de Fondos ver Anexo 2) y el establecimiento de una alianza estratégica con una empresa (una empresa farmacéutica nacional o local), a la cual se le otorgará el permiso para uso de las iPSC de grado clínico con fines de investigación (material del BACPi) y el acceso a la base de datos asociada. Durante la ETAPA 1 y 2 se espera llegar a la producción de 8 cultivos primarios y sus respectivas líneas iPSC, ese valor se toma como inicial para la planificación de la ETAPA 3 que ascenderá a la producción sistemática y de crecimiento exponencial en la generación de líneas iPSC y su diferenciación según requerimientos específicos.

9.3 Creación de valor e identificación de riesgos

Es importante evaluar el *impacto* y la *creación de valor* que genera esta herramienta biológica mediante su capacidad de ganar mercado con una propuesta de valor clara. Esta propuesta, es generada a través del personal interviniente y a partir de los procesos (*knowhow*) que son específicamente puestos a punto en diferentes etapas. Tener la capacidad de generar un sistema operacional que no dependa de pocas personas, sino que permita un registro minucioso de cada proceso será un objetivo primordial que permitirá aumentar el *perfil global* de la empresa y su capacidad de *escalar el negocio* a partir de la ETAPA 3.

Respecto al *margen bruto sano*, es decir, el beneficio directo que se obtiene por la comercialización de un bien o servicio, debemos considerar la capacidad de hacer frente a los riesgos que se plantean en el mercado actual. Se identifican los siguientes riesgos:

- Que el producto no sea adoptado en ritmo continuo de demanda
- Que los costos de producción sean muy variables (en un país con economía no estable).
- Pérdidas en la producción de biológicos, por razones que no son previsibles, por ejemplo, contaminaciones no específicas, fallo en partidas de reactivos o insumos específicos, etc.

- La generación de cultivos primarios de individuos con determinadas patologías genéticas, puede resultar difícil de obtener, su calidad no siempre puede garantizarse y el acceso a la obtención de iPSC es a menudo difícil.

9.4 Riesgos compartidos

Otro parámetro para analizar, respecto al desarrollo y uso de una nueva herramienta biológica para el estudio de terapéutica en EPOF, es el *riesgo compartido* entre la industria farmacéutica y el estado, ya que se debe garantizar el beneficio añadido de las terapias innovadoras y diferenciales. La nueva herramienta debe proveer parámetros para evaluar efectividad en tiempo real de los fármacos y en particular de aquellos nuevos e innovadores, respecto a los que ofrecen resultados satisfactorios, pero a precios muy elevados. Esto ha supuesto la necesidad de seguir replanteando las opciones entre lo que se quiere y se puede pagar dentro del Sistema Nacional de Salud. Más allá de revisar los parámetros formadores de precios, la idea es que la industria farmacéutica realmente se implique en el proceso, ya que hay que tener en cuenta que muchas veces se financia un fármaco según unos ensayos clínicos, cuyos resultados no son siempre coincidentes con la práctica médica diaria. Por todo ello, el problema en el que debe centrarse actualmente la política farmacéutica es *“qué tipo de innovación se debe financiar, quién debe financiarla y cuánto dinero está dispuesto a pagar para financiarla”*.

Los acuerdos de *riesgo compartido*, son acuerdos donde se regulan las incertidumbres y se comparten los riesgos de la financiación, en este caso para facilitar la incorporación en el mercado de los medicamentos, entre la administración sanitaria y la industria farmacéutica. Los acuerdos de riesgo compartido pueden dividirse en diferentes categorías: a) basados en resultados económicos, como serían los acuerdos de precio/volumen; b) los acuerdos de retorno o *payback*; c) los acuerdos de acceso a pacientes o d) los acuerdos de techo máximo. Otra posibilidad es realizar acuerdos basándose en los resultados clínicos, o en los resultados económicos-clínicos. Según García Goñi Jausás (<http://elmedicointeractivo.com>) los acuerdos de riesgo compartido son legales en todas sus modalidades, pero deberían ser regulados aclarando

el procedimiento y las condiciones. En la realización del acuerdo, debe existir un documento explicitando además los términos y condiciones para cada una de las partes, tanto el sistema nacional de salud como el laboratorio, fijando el techo de gasto financiado por cada una de las partes. Humberto Arnés, director general de Farmaindustria Española (<http://www.farmaindustria.es/web/>) enunció que para la industria farmacéutica, los acuerdos de riesgo compartido *“son un mecanismo adecuado para encontrar soluciones a la financiación de los nuevos fármacos, ya que algunos de ellos representan un coste inmediato elevado, pero a medio, largo plazo supondrán ahorros muy importantes para el sistema”*. En este sentido, para seguir apuntando a la innovación, se necesitan incentivos a la innovación, pero también precios bajos para que estas innovaciones puedan entrar en el mercado, por lo tanto, la fórmula de los acuerdos de riesgo compartido es una modalidad a definir, que no será propuesta dentro del modelo de financiación en este desarrollo.

10. DESARROLLO TECNICO Y GESTION DE RECURSOS HUMANOS

10.1 Gestión de Áreas

Se proyecta sistematizar la gestión de organización de las áreas intervinientes, entre ellas la dirección de recursos humanos y las económicas, con el fin de lograr efectividad en la implementación progresiva de las etapas planificadas y el control para optimizar el proceso de comercialización.

En la Figura 3, se establece el orden jerárquico de las áreas de gestión y producción de entregables.

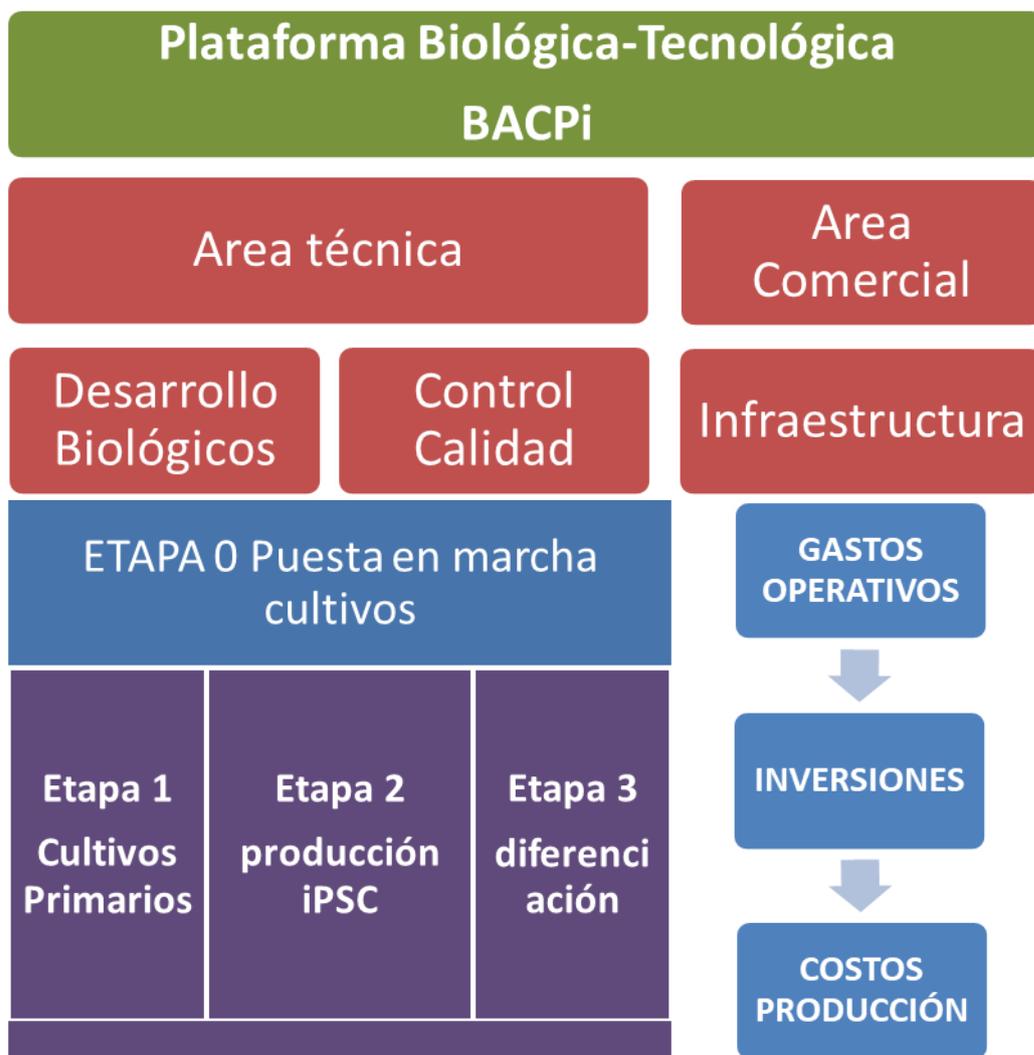


Figura 3: Representación esquemática de desglose del trabajo (EDT), también conocida por su nombre en inglés *Work Breakdown Structure* o *WBS*, La EDT es una herramienta fundamental que consiste en la descomposición jerárquica del trabajo a ser ejecutado por el equipo de proyecto y orientada al entregable. Es aplicable al proyecto propuesto como un diagrama de áreas y gestión de etapas. Se destacan las etapas de gestión específicas (color celeste) y entregables (color violeta).

Se deberá orientar la organización de las áreas a fin de lograr los siguientes requerimientos:

- Obtención coordinada y continua de una amplia gama de donantes con diagnóstico preciso de enfermedades EPOF específicas y líneas de controles normales.
- Mantenimiento de líneas celulares caracterizadas, genotipadas y validadas.
- Implementación de una cadena de suministro con pronto despacho en el pedido de productos.

1 - Diagrama de Red en donde se establece el orden jerárquico de los entregables.

2 - Cronograma de entregables, en donde se establecen las fechas de culminación de cada etapa y los productos que deben estar completos para poder conseguir los objetivos en el tiempo establecido.

3- Identificación del personal responsable de cada área específica.

d) Identificación del personal responsable de cada entregable.

10.2 Gestión de Recursos Humanos

Área desarrollo biológicos

-Coordinador de banco de células (iPSC) (Investigador Principal) y responsable superior de las siguientes áreas:

- Área de instalaciones centrales de producción y de almacenamiento
- Área entrenamiento técnico en normas y controles biológicos (gestión externa de capacitación específica)
- Área biotecnología (reprogramación y edición génica) (Biotecnólogo, personal técnico especializado)

Área control calidad

- Caracterización, control de calidad y validación del producto final (personal técnico especializado)
- Área gestión de la información (Licenciado en Sistemas)

Área comercialización

- Área de comunicación para inserción de los productos en el mercado local y nacional
- Área legal y ética del uso de material biológico de seres humanos (Comité Bioética Hospitalario, CIEIS, etc.).

11. ESTIMACIÓN DEL FLUJO DE FONDOS POR ETAPAS

Flujo de Fondos estimados por ETAPAS (0 – 1- 2 y 3) y TOTALES ANUALES. Se analiza el Período de Recupero, VAN y TIR para el Plan de Negocio propuesto (VER ANEXO 2).

11.1 ETAPA 0: Puesta en marcha del proyecto

En relación a la etapa previa al comienzo de la producción, denominada ETAPA 0, el total de los egresos se corresponden con el importe de la inversión inicial del proyecto (\$ 4.688.000), de los cuales aproximadamente el 30 % (\$ 1.500.000) se financiará mediante fondos no reembolsables (COFECYT, Ministerio de Ciencia y Tecnología Nación) y resto con el aporte de la contraparte (instituciones públicas intervinientes). Estos fondos serán imputados para la reestructuración de instalaciones de los espacios destinados a sala de cultivo, reservorio de células y área de registro informático. Se adquirirá capital de trabajo mediante la compra de insumos y se prevé el pago al personal especializado (2 técnicos) que serán capacitados para la puesta en marcha de la producción piloto durante los 6 meses previos al comienzo. Otros recursos humanos que son considerados en el costo inicial, son dependientes de las instituciones intervinientes como CONICET, o Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Investigador CONICET-CIC). La inversión inicial en recursos humanos corresponde a capacitación y estipendios mensuales y asciende a \$ 950.000 en esta etapa. La compra de equipamiento faltante corresponde a \$2.390.000, destinados a adquirir una mesa de cultivos de flujo laminar y seguridad biológica, un freezer -80°C y un incubador CO₂ para potenciar la producción de las etapas siguientes. Como se mencionó anteriormente, la contraparte cubrirá la inversión inicial en forma parcial con compromiso de reintegro de servicios a la institución pública. A continuación, en las Tablas 3, 4 y 5 se detallan las inversiones del proyecto y las definiciones de los productos tecnológicos que se ofrecerán y los elementos que confirman el costo operativo.

Tabla 3: Inversiones del proyecto ETAPA 0

Detalle	Total Año 0
Equipos (flujo laminar, criopreservación)	-2.390.000
Recursos humanos (personal supervisión)	-200.000
Consultorías y servicios para validación y acreditación/capacitación	-750.000
Capital de Trabajo (costo prod 1 y 2 prueba piloto 6 meses)	-1.348.000
Adecuación infraestructura	-1.500.000
subsidios COFECYT	1.500.000
Totales	-4.688.000

Tabla 4: Definición de la oferta de productos tecnológicos ETAPA 0

Detalle
Producto 1 cultivos primarios x 8 unidades
Producto 2 reprogramación iPSC
Producto 3 diferenciación celular de iPSC
Servicios especiales. Personalizados

Tabla 5: Definición de los elementos del costo operativo ETAPA 0

Detalle
Costos Producción (desglosado abajo)
Mano de Obra
Costos indirectos
Materiales e insumos
Alquileres
Amortizaciones
Gastos de Administración (3% de ventas)
Gastos de Comercialización (5% de ventas)

11.2 ETAPA 1: Generación del BACPi, validación y comercialización del producto.

Durante la etapa siguiente, que corresponde al comienzo de producción y generación del BACPi se consideraran los costos operativos del proyecto. Los mismos corresponden a lo que denominamos en conjunto costos de producción: a) mano de obra especializada 1 director técnico y 2 técnicos para producción de biológicos (importes mensuales totales para mano de obra

calificada \$ 82.000 pesos); b) materiales e insumos para el desarrollo de cultivos primarios de 8 pacientes EPOF durante el primer trimestre (costos ascienden a \$ 50.000 pesos mensuales); c) los costos indirectos; e) alquiler de espacio (\$ 15.000 pesos) para almacenamiento y resguardo de información, historial clínico, etc. y f) se considera la depreciación de la maquinaria y la amortización de intangibles (\$ 15.833,33 pesos). Los costos variables considerados son inherentes a materia prima e insumos requeridos para generar los entregables, los cuales se incrementan con el aumento de la producción. Los gastos de administración se estimaron en un 3% de las ventas y los gastos de comercialización en un 5% de las ventas. Asimismo, se deben considerar otros costos asociados a consultorías y servicios técnicas de terceros, viajes y viáticos necesarios para la capacitación del personal técnico superior y los cánones, seguros y costos de administración (Tabla 6 y 7).

Tabla 6: Costos operativos ETAPA 1

Detalle	Año 1		
	1	2	3
Costos Producción (desglosado abajo)			
Mano de Obra	82.000	82.000	82.000
Costos indirectos	5.000	5.000	5.000
Materiales e insumos	50.000	50.000	50.000
Alquileres	15.000	15.000	15.000
Amortizaciones	15.833	15.833	15.833
Gastos de Administración (3% de ventas)	12.990	12.990	12.990
Gastos de Comercialización (5% de ventas)	21.650	21.650	21.650
Totales	202.473	202.473	202.473

Tabla 7: Flujo de fondos netos ETAPA 1

Detalle	Año 1		
	1	2	3
Flujos de Fondos de Ingresos	0	0	0
Inversiones del Proyecto	0	0	0
Flujos de Fondos de Egresos	-202.473	-202.473	-202.473
Flujos de Fondos Netos	-202.473	-202.473	-202.473
Utilidad Antes de Impuestos	-202.473	-202.473	-202.473
Impuestos	-70.866	-70.866	-70.866
Utilidad Despues de Impuestos	-131.608	-131.608	-131.608
Amortizaciones	15.833	15.833	15.833
Flujos de Fondos Netos	-115.774	-115.774	-115.774
Flujos de Fondos Acumulados	-4.803.774	-4.919.549	-5.035.323

11.3 ETAPA 2: Reprogramación celular - iPSC de grado clínico

El periodo estimado para implementar el total de esta etapa es de 6 meses (estimado a partir de la Etapa 1 de inicio del proyecto). Se prevé la obtención

de células iPSC reprogramadas a partir de fibroblastos de pacientes EPOF (obtenidos en Etapa 1). Durante esta etapa se mantienen los costos operativos del proyecto (costos de producción mencionados como costos mensuales en ETAPA 1) (Tabla 8). No obstante, se registran ingresos por comercialización de productos, señalados como "Producto 1 cultivos primarios x 8 unidades" en relación a los mismos se estimó el costo total y se obtuvo ingresos por \$ 602.000 pesos que representan una ganancia de 150 % por producto vendido proveniente de la ETAPA 1 (cultivo primario) (Tabla 9 y 10).

Tabla 8: Costos operativos ETAPA 2

Detalle	Etapa 1		
	4	5	6
Costos Producción (desglosado abajo)			
Mano de Obra	82.000	82.000	82.000
Costos indirectos	5.000	5.000	5.000
Materiales e insumos	200.000	200.000	200.000
Alquileres	15.000	15.000	15.000
Amortizaciones	15.833	15.833	15.833
Gastos de Administración (3% de ventas)	12.990	12.990	12.990
Gastos de Comercialización (5% de ventas)	21.650	21.650	21.650
Totales	352.473	352.473	352.473

Tabla 9: Ingresos operativos del proyecto ETAPA 2

Detalle	Etapa 1		
	4	5	6
Producto 1 cultivos primarios x 8 unidades	602.000		
producto 2 reprogramación iPSC			
Producto 3 diferenciación celular de iPSC			
Servicios especiales ases. Personalizado			
Totales	602000	0	0

Tabla 10: Flujo de Fondos Netos ETAPA 2

Detalle	Etapa 1		
	4	5	6
Flujos de Fondos de Ingresos	602.000	0	0
Inversiones del Proyecto	0	0	0
Flujos de Fondos de Egresos	-352.473	-352.473	-352.473
Flujos de Fondos Netos	249.527	-352.473	-352.473
Utilidad Antes de Impuestos	249.527	-352.473	-352.473
Impuestos 35%	87.334	-123.366	-123.366
Utilidad Despues de Impuestos	162.192	-229.108	-229.108
Amortizaciones	15.833	15.833	15.833
Flujos de Fondos Netos	178.026	-213.274	-213.274

11.4 ETAPA 3: Diferenciación de iPSC a células somáticas de interés.

Esta etapa representa la culminación del producto final programada para el primer año. Se cierra un ciclo de producción del producto, de ETAPA 1 a

ETASPA3, en su máximo grado de manufactura (diferenciación de iPSC a linaje celular solicitado) teniendo en cuenta los Costos Operativos del proyecto (Tabla 11). Se incluyen en esta etapa los Totales Anuales obtenidos (Tabla 12) para posterior análisis de los indicadores VAN y TIR y el periodo de recupero de la inversión a partir del Flujo de Fondos (Ver Anexo Flujo de Fondos y Tabla 13)

Tabla 11: Costos operativos del proyecto ETAPA 3

Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Costos Producción (desglosado abajo)						
Mano de Obra		984.000	2.952.000	5.904.000	11.808.000	11.808.000
Costos indirectos		60.000	180.000	360.000	720.000	720.000
Materiales e insumos		2.550.000	7.650.000	15.300.000	30.600.000	30.600.000
Alquileres		180.000	540.000	1.080.000	2.160.000	2.160.000
Amortizaciones		190.000	570.000	1.140.000	2.280.000	2.280.000
Gastos de Administración (3% de ventas)		155.880	467.640	935.280	1.870.560	1.924.410
Gastos de Comercialización (5% de ventas)		259.800	779.400	1.558.800	3.117.600	3.207.350
Totales		4.379.680	13.139.040	26.278.080	52.556.160	52.699.760

Tabla 12: Ingresos del proyecto totales anuales

Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Producto 1 cultivos primarios x 8 unidades		1.204.000	3.612.000	7.224.000	14.448.000	14.448.000
Producto 2 reprogramación iPSC		1.394.000	4.182.000	8.364.000	16.728.000	16.728.000
Producto 3 diferenciación celular de iPSC		2.598.000	7.794.000	15.588.000	31.176.000	31.176.000
Servicios especiales. Personalizados		0	0			1.795.000
Totales		5.196.000	15.588.000	31.176.000	62.352.000	64.147.000

Tabla 13: Flujo de fondos netos del proyecto

Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Flujos de Fondos de Ingresos		5.196.000	15.588.000	31.176.000	62.352.000	64.147.000
Inversiones del Proyecto	-4.688.000	0	0	0	-4.780.000	0
Flujos de Fondos de Egresos		-4.379.680	-13.139.040	-26.278.080	-52.556.160	-52.699.760
Flujos de Fondos Netos		816.320	2.448.960	4.897.920	5.015.840	11.447.240
Utilidad Antes de Impuestos		816.320	2.448.960	4.897.920	5.015.840	11.447.240
Impuestos 35%		285.712	857.136	1.714.272	1.755.544	4.006.534
Utilidad Despues de Impuestos		530.608	1.591.824	3.183.648	3.260.296	7.440.706
Amortizaciones		190.000	190.000	190.000	190.000	190.000
Flujos de Fondos Netos	-4.688.000	720.608	1.781.824	3.373.648	3.450.296	7.630.706
Flujos de Fondos Acumulados	-4.688.000	-3.967.392	-2.185.568	1.188.080	4.638.376	12.269.082

12. ANALISIS DE RESULTADOS

12.1 Análisis de Recupero de la Inversión

La tasa interna de retorno (TIR), representa el rendimiento del capital invertido, durante el tiempo en que está invertido. Permitiendo recuperar la inversión, es un porcentaje. Definiendo un precio con margen de 150% al costo del producto básico sin descontar, un análisis de estos parámetros permite observar a partir del Flujo de Fondo que existe un recupero de la inversión después del segundo año, con un VAN de \$ 5.270.686,34 pesos y un TIR del 42 %, lo cual muestra un escenario muy favorable sobre la evolución del proyecto. Más allá del valor

de favorable del VAN, no debemos dejar de considerar el componente social que tiene este proyecto, valor cualitativo a considerar.

Por otra parte, se ha considerado en el análisis financiero, cuan sensible es el proyecto, realizando cambios únicamente en la variable precio, a fin de determinar para las mismas cantidades vendidas, cual es el precio mínimo para que los indicadores financieros sean positivos, es decir, el proyecto continúe siendo viable, desde el aspecto económico financiero.

En este aspecto, se observa que dadas las cantidades vendidas que se proyectan en el escenario base, el proyecto es altamente sensible, es decir no admite cambios significativos en la variable precio, verificando que ante una disminución superior al 8,5% en el precio de los productos ofrecidos, el proyecto deja de ser viable desde el punto de vista financiero. Este aspecto puede considerarse una debilidad del proyecto, sin embargo, como ya se comentó el análisis no considera el valor social que añade el proyecto a la plataforma tecnológica en el sistema de salud que se analiza. Asimismo, se destaca que el precio propuesto para el escenario base es mínimo, si se considera el valor agregado que el conocimiento científico tecnológico aporta al mercado. De cualquier forma, este aspecto será útil de ser analizado en la puesta en marcha y escalado del proyecto, a fin de orientar esfuerzos a incrementar las cantidades ofrecidas y hacer eficiente la estructura de costos en una mayor escala de productos. En la Tabla 14 siguiente se muestran los resultados de VAN y TIR ante cambios en la variable precio.

Tabla 14: Análisis de sensibilidad. Variación de VAN y TIR.

Cambio en Vble. Precio	VAN	TIR
-10%	-915.483,52	8%
-9%	-297.190,53	13%
-8%	321.462,45	17%
-5%	2.177.421,41	28%
-3%	3.414.727,38	34%
0	5.270.686,34	42%
3%	7.126.645,30	50%
5%	8.363.951,27	54%
8%	10.219.910,23	61%
9%	10.838.563,22	63%
10%	11.457.216,20	65%

12.2 Viabilidad técnica

La obtención de la materia prima (cultivos primarios de células de grado clínico) está condicionada al diagnóstico preciso del paciente EPOF y la aceptación mediante CI de donación de material biológico para desarrollo de productos biológicos. Anualmente son diagnosticados cerca de 500 individuos con diferentes patologías hereditarias en el centro de referencia. El lugar físico donde se desarrolla este plan de negocio es estratégico, ya que Córdoba está en la región central de la República Argentina, tiene acceso mediante todos los medios de comunicación, aéreos y terrestres, contando con diferentes empresas de mensajería y distribución en condiciones especiales para estos productos. Además, el espacio disponible es acorde para el desarrollo de los objetivos planificados durante las 3 etapas. Teniendo en cuenta el ciclo de vida del producto, se espera que sea un proceso con demanda creciente, aumentando la producción con generación de iPSC y diferenciación de linajes de interés, producto considerado como una innovación sobre el obtenido en la Etapa 2. En el flujo de fondo, se observa que se empezará “ofreciendo al mercado” (comercializando) una cantidad mínima de producto hasta observar la reacción previsible de demanda, un previsible aumento en las ventas a lo largo del tiempo e posibles inversiones futuras posteriores a la ETAPA 3, no estimadas en este escrito.

12.3 Viabilidad legal - Salvaguarda ética y ambiental

Para la realización de este proyecto, se conocen, aceptan y cumplen todos los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales (Disposición ANMAT 5330/97) e internacionales (Código de Núremberg, Declaración de Helsinki y modificaciones; Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos, Conferencia General de la UNESCO 11 nov. 1997) (20) para el uso de material biológico con fines de investigación y desarrollo de herramientas biológicas para su comercialización. Un comité institucional ha aprobado e inscrito en la Provincia de Córdoba (Ministerio de Salud), la utilización de muestras humanas derivadas de pacientes EPOF posibilitando la toma de muestras (suero, plasma, ADN, biopsias, etc.) necesarias para diagnóstico y posterior desarrollo de cultivos primarios.

Respecto a las condiciones ambientales en el lugar de trabajo y considerando los recursos humanos afectados al laboratorio, no hay exposición directa a sustancias tóxicas o contaminantes. El Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba realiza un control anual de normas de bioseguridad en la institución sede de este desarrollo. El Hospital de Niños de la Santísima Trinidad posee un sistema de recolección diferencial de residuos patógenos y el nivel de complejidad hospitalario garantiza el entrenamiento específico del personal en el manejo de agentes potencialmente patógenos.

12.4 Protección de la propiedad intelectual

Como consecuencia de los productos resultantes (BACPi e iPSC de grado clínico), se contactará a la Oficina de Propiedad Intelectual de CONICET, para determinar procedimientos o productos que pudieran ser fuente de patentes o derechos a salvaguardar, por ejemplo, registro de marca, protección de propiedad industrial patentes de invención, modelo de utilidad, secreto industrial, divulgación científica y/o derechos de autor.

13. DISCUSIÓN

En los países de América Latina se está produciendo una verdadera transformación en políticas de desarrollo empresarial tendientes a fomentar nuevos emprendimientos para la incorporación de tecnologías innovadoras. Gran parte de ellos es gracias al esfuerzo continuado del banco interamericano de desarrollo (BID). A partir de la segunda mitad de los años noventa se ejecutaron programas de incubadoras de empresas, capacitación de emprendedores, financiación de nuevas empresas y operaciones que facilitaban la asistencia técnica a nuevos emprendedores, en la búsqueda de una metodología adecuada para los fines de identificación de factores críticos que dieran pie a recomendaciones de políticas de financiamiento. En América Latina, como también en otros países del mundo, se está experimentando una lenta pero incesante transición hacia una nueva cultura emprendedora. Los medios de comunicación, los gobiernos, entidades civiles y académicas, ya sean estudios locales o estudios comparativos de la actividad emprendedora a nivel internacional, han aunado esfuerzos e interés en profundizar las

experiencias y en continuar explorando nuevas formas de hacer operativos los programas de promoción de nuevos emprendimientos (21).

Basados en el fundamento de que “*Diseñar la empresa es diseñar un activo*”, la innovación tecnológica incorpora un nuevo concepto al objetivo actual del sector productivo, donde innovar ya no sólo es generar rentabilidad, sino generar cambios en las pautas y patrones desde sus bases fundacionales, siendo capaz de cambiar la forma que se define y se percibe un problema particular, cambiando las creencias y las estrategias a cerca del tipo de solución a implementar. De esta manera se fijan nuevas metas hacia la incorporación de la “innovación social” en el desarrollo tecnológico para hacer al mundo un lugar sustentable. Según la *Stanford Graduate School of Business* la innovación social es una solución nueva y más efectiva, a un problema social, siendo además más eficiente, sustentable o justa que la solución actual y con un valor agregado mayor a la sociedad. La innovación social se define como nuevas ideas (productos, servicios y modelos) que simultáneamente satisface necesidades sociales y crean nuevas relaciones de colaboración, cuyas actividades y servicios son motivados por una meta para satisfacer necesidades sociales o que son principalmente desarrolladas a través de organizaciones cuyo propósito principal es social (22, 23, 24). Es importante destacar el rol del estado en este proceso, que debe intervenir para equilibrar, promocionar y financiar desarrollos innovadores que contemplen el perfil de innovación social. Actualmente, el diagnóstico del sistema nos muestra un desfase entre el fomento de innovaciones tecnológicas y sociales. Considerando condiciones particulares, es que se enuncia un importante componente de desarrollo social de este proyecto:

- La definición de un problema social a abordar, particularmente en población vulnerable (enfermedades genéticas en conjunto denominadas EPOF)
- Objetivos de impacto claramente definidos, a corto, mediano y largo plazo
- La población objetivo a la que está destinado el proyecto ha sido identificada (niños y adultos con diferentes grados de discapacidades motoras o cognitivas)
- Localización espacial de los beneficiarios, en el ámbito provincial y nacional

- Establece una fecha de comienzo y alcance de un producto en su máximo grado de madurez en un periodo corto de un año (3 ETAPAS)
- Establece pautas de acuerdos de retorno de beneficios a las personas involucradas en el desarrollo.

Además, categoriza como emprendimiento innovador debido a:

- a- el grado de sofisticación del producto acorde a la demanda del mercado, sobre todo con visión de incorporar nueva tecnología para el ensayo de drogas farmacológicas para validación nuevas terapias para EPOF
- b- los niveles de adopción de las nuevas tecnologías, lo cual se verá reflejado en corto tiempo, dado el auge en el uso de iPSC a nivel mundial para estudios de nuevas terapias, siendo actualmente las farmacéuticas orientadas al desarrollo de nuevas drogas para EPOF (Sanofi-Genzyme, Shire, Innovative, etc.) las que mayor interés podrían presentar en este mercado innovador
- c- la necesidad de regulaciones y especificaciones de las condiciones de desarrollo de estos productos, enmarcado en nuevas leyes entre las vigentes, como la Ley Nacional 26.689 sancionada en 2011 y reglamentada por el Decreto 794 del 18 Mayo de 2015 que fomenta la investigación y transferencia de tecnología para la generación de nuevas terapias para EPOF
- d- la generación de conocimiento desde las instituciones de ciencia y tecnología (CONICET, UNC) y la existencia de nodos mixtos de transferencia (CEMECO, Hospital de Niños de la Sma trinidad, Ministerio Salud Pcia de Córdoba) y principalmente la gestión de financiación mixta que facilitan la llegada al mercado de este producto innovador a través de financiación de nuevos emprendimientos. Es fundamental que estas instituciones funcionen con un estilo emprendedor, considerando activos clave como lo son la calidad técnica y humana e involucrando al sector empresarial, para que se comprometan con apoyo financiero para garantizar un grado emergente de escalabilidad de los productos generados.

Teniendo en cuenta estos conceptos, el crecimiento del proyecto llevaría a un supuesto estado de independencia del mismo, respecto a las instituciones que le dieron origen, siendo principalmente la conformación de la EBT el principal

componente que favorece el crecimiento y escalado del producto en el mercado (creación de *spin off*). Allí se podría exponer que desde el ámbito público orientado a la I+D resulta complejo introducir actividades eficientes que orienten a la apropiación de la innovación por parte del mercado y que la creación de una EBT haría viable y ágil esta instancia.

En el cursado de la asignatura “Emprendedorismo en Innovación Tecnológica” se incorporaron conceptos referidos a que *el desarrollo emprendedor tiene un enfoque sistémico*. En este sentido, quisiera destacar que el contexto cultural puede promover o inhibir en distinta medida la adopción de conductas emprendedoras, ya que el rol del emprendedor y de la innovación, la actitud frente al riesgo y la “necesidad de logro” de las personas, son algunos valores que pueden estar más o menos presentes en una sociedad. En particular, considerando estos conceptos, la generación de valor a partir del proceso de formación de capital humano para este proyecto, se potencia con el desarrollo del capital social que genera. Por lo tanto, el contexto de oportunidades de negocios depende de la totalidad de factores socio-económicos al momento de su planificación y desarrollo, tales como la capacidad, perfil y dinamismo de las familias, de las empresas y de los gobiernos.

Habiendo analizado los aspectos anteriores sobre el componente innovador y social de este proyecto, es importante también considerar el riesgo y la *incertidumbre asociados al desarrollo del mismo*. En ese sentido, podría existir falta de certeza en la definición de algunos aspectos del desarrollo ya que es una tecnología de muy reciente incorporación en el ámbito científico y que está asociada a cambios permanente en su conocimiento. En este sentido, el ciclo de vida corto del producto es un factor a favor, dando posibilidad de actualización de procesos y metodologías crecientes de producción, de manera de asegurarnos de poder implementar nuevas ETAPAS. Generar una innovación sobre el mismo producto, podría ser, por ejemplo, implementar herramientas para edición del genoma mediante CRISPR, en inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, en español *repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas*. Esta metodología, CRISPR/Cas9 es una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula. Contar con el desarrollo de estas tijeras

moleculares capaces de cortar cualquier molécula de ADN, de una manera muy precisa y totalmente controlada, hace posible modificar su secuencia, eliminando o insertando un nuevo ADN y las posibilidades son casi inimaginables. Con la tecnología CRISPR/Cas9 se inaugura una nueva era de ingeniería genética en la que se puede editar, corregir, alterar, el genoma de cualquier célula de una manera fácil, rápida, barata y, sobre todo, altamente precisa. En un futuro cercano esto permitirá cambiar el genoma pudiendo servir como mecanismos orientados a curar enfermedades cuya causa genética se conozca y que hasta ahora eran incurables. Ya se está trabajando con esta tecnología en estas enfermedades como la Corea de Huntington, el Síndrome de Down o la anemia falciforme y es un futuro prometedor como terapia génica para EPOF (25).

Debemos considerar también la *incertidumbre en relación a la adopción del producto*, ya que se debería demostrar un beneficio significativo en la incorporación de esta herramienta en lugar del uso de animales de experimentación o líneas celulares estables, para las primeras fases de investigación de drogas o compuestos farmacológicos en el estudio de terapias para EPOF. Particularmente con la Prof. Luciana Beladelli (Directora de este Trabajo Final), durante el cursado trabajamos en relación a conceptos referidos a la clase de innovación, pudiendo clasificarse en diferentes categorías entre las cuales el producto generado en este caso se sitúa como un “nuevo producto orientado a un mercado actual”. Una innovación semiradical e incluso una puramente radical, comprende la generación de un nuevo producto o servicio para un nuevo mercado o área de aplicación. Particularmente, la innovación semiradical, se refiere a cambios significativos en uno o más de los tres elementos del modelo de negocio con pequeños cambios en uno o más de los tres elementos del modelo tecnológico, pero nunca cambios significativos en ambos. Para tener éxito en éste tipo de innovación puede ser de utilidad el análisis de un mapa de innovación para conocer y discutir las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas (FODA). La invocación radical por su parte significa cambios significativos en uno o más de los tres elementos de ambos modelos (modelo de negocio y tecnología) de forma simultánea. Este tipo da lugar a nuevos productos o servicios, reescribe las reglas del juego de

una industria y trae ventajas competitivas visibles y tangibles, pero es la que tiene mayores riesgos y baja probabilidad de inversión. En este contexto, los riesgos de inserción de los productos propuestos en el mercado son altos, aumenta el riesgo tecnológico. También se considera la viabilidad comercial, es decir, cuando el mercado es sensible al producto; la viabilidad técnica o posibilidades de desarrollo y la viabilidad legal, son parámetros claves que influyen en la factibilidad de insertar en el mercado local (nacional) el producto.

El estudio de mercado, técnico y financiero (flujo de fondo), intentó ser riguroso, a pesar de que los costos de I+D inherentes a este proyecto (que suelen considerarse como una inversión inicial) son de previsión difícil de realizar dada la incertidumbre y el riesgo en este tipo de actividades. Recién cuando se convierta en un activo, es decir, cuando el producto iPSC y sus derivados estén claramente definidos y sus costos puedan ser identificados por separado pasaríamos a considerarlos como inversión, luego del 1er. año de desarrollo.

Respecto a los plazos estimados para la ETAPA 0 y los plazos de desarrollo del producto, podrían ser superiores a los habitualmente existentes en otra clase de proyectos, debido a la adquisición de tecnología específica y productos innovadores no convencionales en la industria nacional.

Para finalizar, abordando el concepto de “garantías de retorno”, en 2008 la Declaración de Helsinki adoptó una nueva redacción, conforme a la revisión elaborada y aprobada en la 59ª Asamblea General, realizada en Seúl. Esa redacción permaneció hasta 2013, cuando fue adoptado el texto vigente, en la reunión de la entidad ocurrida en Fortaleza, Brasil. Entre otros, el punto de mayor debate resultó en un cambio expresivo del texto y fue la convicción de la necesidad de beneficiar a las comunidades en las cuales la investigación o desarrollo tecnológico es realizado. Como consecuencia, el artículo 19 advierte que la investigación y desarrollo en el área clínica solamente es justificable si hay una probabilidad razonable de que las poblaciones en las que son realizadas se beneficiaron de sus resultados. Además, en el artículo 27, se exige la publicación de los resultados negativos y de todos los eventuales conflictos de interés (fuente de financiamiento, vínculos institucionales). También fue introducida la garantía de retorno o beneficio adicional relacionado

con el acceso del participante, después del estudio, a la mejor terapéutica comprobada (26). Será necesario que, concluido el estudio, todo paciente en él incluido deberá tener acceso asegurado a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos comprobados, identificados por el estudio (art. 30).

Es importante destacar, que dado el alcance nacional e internacional del BACPi, el mismo pasara a ser un referente para Latinoamérica al igual que actualmente lo es el EBiSC para su área de influencia europea. Sin embargo, la comercialización de estos derivados biológicos sienta precedentes a nivel mundial y lo diferencia del mero servicio a investigadores, brindando el acceso a líneas de células iPSC humanas derivadas de pacientes, para el modelado de enfermedades, terapias emergentes y/o su comercialización.

14. CONCLUSIÓN

Como conclusión de este trabajo, a modo de reflexión, considero que siendo el conocimiento un bien social, hay una necesidad de que su generación sea retribuida cuando interviene la participación de un sujeto de estudio específico para su desarrollo, asegurando sustentabilidad y aporte social. Quisiera citar una frase de un *innovador pionero* en la generación de conocimiento y la transformación educativa en nuestro país, el Dr. Domingo Faustino Sarmiento, quien en esencia ponía énfasis en el valor social del mismo:

“El conocimiento científico se valida al ponerlo al servicio de la gente”

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Fajardo-Gutiérrez A. 2017. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. Rev Alerg Mex.;64 (1):109-120
- 2- Bainbridge MN. 2020, Determining the incidence of rare diseases. Hum Genet.Feb 13.
- 3- Haffner ME. 2006. Adopting orphan drugs: two dozen years of treating rare diseases. N Engl J Med.; 354 (5):445-7.
- 4- Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines. European regulation on orphan medicinal products: 2011. 10 years of experience and future perspectives. [Internet]. Nature Reviews Drug Discovery. [acceso 6 jun 2015];10:341-9. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3445>
- 5-United States of America. 2012. Public Law 112-114. [Internet]. [acceso 6 jun 2015]. Disponible: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf> 27.
- 6- United States of America. 2013. Food and Drug Administration. PDUFA Legislation and Background. [Internet]. [acceso 6 jun 2015]. Disponible: <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee>.
- 7- United States of America. 2014. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Report: complex issues in developing drugs and biological products for rare diseases including strategic plan: accelerating the development of therapies for pediatric rare diseases. [Internet]. [acceso 6 jun 2015]. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct>
- 8- Jaak Jaeken & Romain Péanne. 2017. What is new in CDG? J Inherit Metab Dis, DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

9- Nurulamin Abu Bakar, Dirk J. Lefeber & Monique van Scherpenzeel. 2018. Clinical glycomics for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation, *J Inher Metab Dis* 41:499–513.

10- Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes. Consulta de documentos <http://fadepof.org.ar/>. [acceso Jun 2020]

11- Ruiz R, Velázquez MA, Arenas D, Salamanca F. 2014. La genómica en la Medicina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*; 52(5):566-73.

12- Fuente Documento consultado “Modelo de Incubación de Empresas de Base Tecnológica (EBT) CEPROCOR”).

13- Díaz, E. 2010. Nuevas empresas de base tecnológica. Fundación Madrid para el conocimiento. España.

14- Morales Gualdrón. 2008. El emprendedor académico y la decisión de crear spinoff: un análisis del caso español. Valencia. Modelo de Incubación de Empresas de Base Tecnológica (EBT) CEPROCOR.
http://digital.csic.es/bitstream/10261/11201/1/MoralesGualdrónST_tesis.pdf

15- Mason C, Dunnill P. 2008. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* Jan;3(1):1-5.

16- Berger Ryan P., Michelle Dookwah, Richard Steet, and Stephen Dalton. 2016. Glycosylation and stem cells: Regulatory roles and application of iPSCs in the study of glycosylation-related disorders. *Bioessays*, Dec.; 38(12): 1255–1265.

17- Thiesler, C. T., Cajic, S., Hoffmann, D., Thiel, C., & Van, L. 2016. Glycomic characterization of induced pluripotent stem cells derived from a patient suffering from phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation. *Mol Cell Proteomics.* Apr;15 (4):1435-52

18- Takahashi, K., & Yamanaka, S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663–76.

19- McKenna W., Paolo Spirito, Michel Desnos, Olivier Dubourg, Michel Komajda. 1997. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart*; 77:130-132.

20- Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura. 1997. Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos. [Internet]. Unesco; [acesso 8 jun 2015]. Disponível: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990por.pdf>

21- Kantis 2008. Aporte para el diseño de Programa Nacional de Desarrollo emprendedor en América Latina. Banco Interamericano de Desarrollo www.iadb.org

22- Defining Social Innovation. 2017. Stanford Graduate School of Business.

23- Murray, R.; Caulier-Gice, J.; Mulgan Geoff. 2010. The open book of social innovation.

24- Mulgan, G; Tucker, S. Ali, R; Sanders, B. 2007. Social Innovation. What it is, why it matters and how it can be accelerated. Oxford. Said Business School.

25- Charpentier E, Doudna JA. 2013. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature*. 2013 Mar 7;495(7439):50-1.

26- Sueli Gandolfi Dallari. 2015. Provisión del medicamento post-estúdio em el caso de enfermedades raras: conflicto ético. *Rev. Bioét.*; vol.23 no.2

ANEXO 1 Herramienta de Financiamiento.

Se realizó un análisis de posibles fuentes públicas de fondos no reembolsables para la obtención de financiamiento parcial para el desarrollo del BACPI, Se exponen a continuación los fundamentos de aportes no reembolsables solicitado, objetivos específicos de la misma, elegibilidad de los proyectos y características de la convocatoria: **Consejo Federal de Ciencia y Tecnología (COFECYT), Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación.** COFECYT ofrece líneas de financiamiento para promover y resguardar las actividades destinadas al desarrollo y fortalecimiento de la ciencia, la tecnología, la innovación y la transferencia de conocimientos en todas las provincias y regiones de la Argentina.

a) Convocatoria: Proyectos Federales de Innovación Productiva - Eslabonamientos Productivos vinculados 2018 (PFIP-ESPRO 2018) para la adjudicación de Aportes No Reembolsables (ANR) destinados al financiamiento de proyectos de innovación productiva y transferencia de conocimientos cuyas Ideas-Proyectos (IP) respondan a las demandas de innovación tecnológicas (Dit) identificadas por su jurisdicción y hayan sido aprobadas conjuntamente por este Consejo y la Autoridad de Aplicación en concordancia con el área de incumbencia pertinente. **Objetivos:** Financiar proyectos para dotar de mayor competitividad a los sectores productivos provinciales, a partir de la identificación de oportunidades de mejora que implican la existencia de demandas de innovación tecnológica cuya satisfacción exige un esfuerzo innovador en sectores o actores del sistema productivo y científico-tecnológico.

b) Beneficiarios: Personas jurídicas constituidas como tales al momento de presentar el proyecto, organismos gubernamentales y no gubernamentales, con los avales correspondientes a su jurisdicción.

c) Financiación: Periodo máximo de 18 meses. El monto máximo de financiamiento por proyecto de desarrollo tecnológico será de hasta pesos un millón y medio (\$ 1.500.000). 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.

ANEXO 2

Flujo de Fondo Neto del Proyecto. Se estiman ETAPAS (0, 1, 2 y 3) y TOTALES ANUALES. Se analiza el Período de Recupero, VAN y TIR para el Plan de Negocio propuesto.

1- Ingresos del proyecto+A1:R44A7A1:QA1:S46						
Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Producto 1 cultivos primarios x 8 unidades		1.204.000	3.612.000	7.224.000	14.448.000	14.448.000
producto 2 reprogramación iPSC		1.394.000	4.182.000	8.364.000	16.728.000	16.728.000
Producto 3 diferenciación celular de iPSC		2.598.000	7.794.000	15.588.000	31.176.000	31.176.000
Servicios especiales. Personalizados		0	0			1.795.000
Totales		5.196.000	15.588.000	31.176.000	62.352.000	64.147.000
2- Inversiones del Proyecto						
Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Equipos (flujo laminar, criopreservación)	-2.390.000				-4.780.000	
Recursos humanos (personal supervisión)	-200.000					
Consultorías y servicios para validación y acreditación/capacitación	-750.000					
Capital de Trabajo (costo prod 1 y 2 prueba piloto 6 meses)	-1.348.000					
Adecuación infraestructura	-1.500.000					
subsídios COFECYT	1.500.000					
Totales	-4.688.000	0	0	0	-4.780.000	0
3- Costos Operativos del proyecto						
Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Costos Producción (desglosado abajo)						
Mano de Obra		984.000	2.952.000	5.904.000	11.808.000	11.808.000
Costos indirectos		60.000	180.000	360.000	720.000	720.000
Materiales e insumos		2.550.000	7.650.000	15.300.000	30.600.000	30.600.000
Alquileres		180.000	540.000	1.080.000	2.160.000	2.160.000
Amortizaciones		190.000	570.000	1.140.000	2.280.000	2.280.000
Gastos de Administración (3% de ventas)		155.880	467.640	935.280	1.870.560	1.924.410
Gastos de Comercialización (5% de ventas)		259.800	779.400	1.558.800	3.117.600	3.207.350
Totales		4.379.680	13.139.040	26.278.080	52.556.160	52.699.760
Flujo de Fondos Netos						
Detalle	Total Año 0	Total Año 1	Total Año 2	Total Año 3	Total Año 4	Total Año 5
Flujos de Fondos de Ingresos		5.196.000	15.588.000	31.176.000	62.352.000	64.147.000
Inversiones del Proyecto	-4.688.000	0	0	0	-4.780.000	0
Flujos de Fondos de Egresos		-4.379.680	-13.139.040	-26.278.080	-52.556.160	-52.699.760
Flujos de Fondos Netos		816.320	2.448.960	4.897.920	5.015.840	11.447.240
Utilidad Antes de Impuestos		816.320	2.448.960	4.897.920	5.015.840	11.447.240
Impuestos 35%		285.712	857.136	1.714.272	1.755.544	4.006.534
Utilidad Despues de Impuestos		530.608	1.591.824	3.183.648	3.260.296	7.440.706
Amortizaciones		190.000	570.000	1.140.000	2.280.000	2.280.000
Flujos de Fondos Netos	-4.688.000	720.608	1.781.824	3.373.648	3.450.296	7.630.706
Flujos de Fondos Acumulados	-4.688.000	-3.967.392	-2.185.568	1.188.080	4.638.376	12.269.082

- Calculo VAN: \$5.270.686,34
- Calculo TIR: 42%
- Período de recupero de la inversión: 2 años y 7 meses