

I. COMUNIDAD DE MADRID

D) Anuncios

Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación

- 23** *CONVENIO de 28 de diciembre de 2020, entre la Comunidad de Madrid (Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación) y la Universidad Complutense de Madrid, para la concesión directa de ayudas a la Universidad Complutense de Madrid para financiar la realización de proyectos de investigación sobre el SARS-COV 2 y la enfermedad COVID-19 presentados a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III, en el marco del Real Decreto-ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19.*

REUNIDOS

De una parte don Eduardo Sicilia Cavanillas en calidad de Consejero de Ciencia, Universidades e innovación, conforme al Decreto 64/2019, de 19 de agosto, de la Presidenta de la Comunidad de Madrid, por el que se nombra Consejero de Ciencia, Universidades e Innovación (BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID n.º 197, de 20 de agosto), en ejercicio de las competencias previstas en el artículo 41 de la Ley 1/1983, de 13 de diciembre, de Gobierno y Administración de la Comunidad de Madrid.

Y, de otra parte, don Joaquín Goyache Goñi, como Rector de la Universidad Complutense de Madrid, en nombre y representación de la misma de acuerdo con lo establecido en el artículo 65 de los Estatutos de la citada Universidad aprobados por Decreto 58/2003, de 8 de mayo, del Consejo de Gobierno de la Comunidad de Madrid, en virtud de su nombramiento por Decreto 46/2019, de 21 de mayo (BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID 23 de mayo de 2019).

Actuando en el ejercicio de los cargos que ostentan y reconociéndose mutua capacidad para obligarse en los términos fijados en el presente Convenio.

EXPONEN

Primero

La declaración el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud de la pandemia COVID-19 como una emergencia sanitaria a nivel mundial tuvo una repercusión inmediata en la economía y en la sociedad que motivó que se dictase el Real Decreto-Ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19.

Este Real Decreto-Ley contenía medidas en diversos ámbitos incluidos el de la investigación científica, y mediante él se autorizaron una serie de créditos extraordinarios en el presupuesto del Ministerio de Ciencia e Innovación, a fin de poder dotar al Instituto de Salud Carlos III de los recursos presupuestarios precisos para hacer frente a los retos científicos y de investigación derivados de la emergencia sanitaria provocada por el coronavirus COVID-19.

Segundo

Para garantizar la necesaria agilidad en los procedimientos de concesión de ayudas públicas en el marco de la investigación científica y técnica precisa para abordar la emergencia sanitaria, se exceptuó de aplicación lo dispuesto en la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, a aquellas disposiciones dinerarias realizadas por el Instituto de Salud Carlos III que se efectuasen a favor de personas públicas o privadas, nacionales o extranjeras, sin contraprestación directa de los beneficiarios.

Tercero

Esto se tradujo en la publicación el 19 de marzo de la Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se aprueba la convocatoria de expresiones de

interés para la financiación de proyectos de investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19 con cargo al Fondo-COVID19, en el marco del Real Decreto-Ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19.

La respuesta a esta convocatoria de la comunidad científica a nivel nacional fue muy elevada, con la presentación de 300 proyectos, de los cuales multitud de ellos pertenecían a centros de investigación de la Comunidad de Madrid. La Universidad Complutense de Madrid realizó un importante esfuerzo con la presentación de varias propuestas a esta convocatoria.

La selección de las iniciativas presentadas fue valorada por un comité científico-técnico que dictaminó, dentro de aquellas que tenían una alta calidad científica de acuerdo a los criterios establecidos para su evaluación, un orden de prelación para establecer cuáles de ellas debían ser financiadas.

Cuarto

Debido a la alta demanda de propuestas presentadas frente a los fondos disponibles muchas propuestas, que eran excelentes y contaban con una valoración positiva por el comité científico-técnico, se quedaron sin financiar por falta de fondos varios de ellos.

Quinto

La necesidad de establecer la financiación de esos proyectos de investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19 presentados a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III, en el marco del Real Decreto-Ley 8-2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19 que no habían conseguido financiación, se crea la relación bilateral entre la Comunidad de Madrid, a través de la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica de la Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación, y la Universidad Complutense de Madrid, para la financiación de las líneas de investigación relacionadas con los proyectos presentados por la Universidad Complutense de Madrid a la convocatoria publicada como Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se aprueba la convocatoria de expresiones de interés para la financiación de proyectos de investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19 con cargo al Fondo-COVID19, en el marco del Real Decreto-Ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19.

Sexto

El apoyo a estas líneas de investigación por parte de la Comunidad de Madrid se considera prioritario, no solo por el beneficio que, a corto y medio plazo pueden aportar a la región y a la lucha global contra esta pandemia, sino también porque pueden ayudar a posicionar a la Universidad Complutense de Madrid como centro de referencia internacional en estas áreas de investigación.

Séptimo

Con el presente convenio la Comunidad de Madrid aportará a la Universidad Complutense de Madrid los fondos necesarios para financiar estas líneas de investigación, que por su alta calidad científica puedan suponer un avance decisivo en la investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19.

Octavo

Este convenio puede considerarse, asimismo, como un instrumento de desarrollo del V Plan General de Investigación Científica e Innovación Tecnológica aprobado por Consejo de Gobierno del día 8 de noviembre de 2016, en el que uno de cuyos ejes principales es el apoyo a proyectos de excelencia que promuevan procesos de cambio de acuerdo a los retos de la sociedad.

En consecuencia, ambas partes acuerdan suscribir el presente convenio de conformidad con las siguientes

CLÁUSULAS

Primera

Objeto del convenio

El objeto del presente convenio es regular la concesión directa de una subvención a la Universidad Complutense de Madrid, por razones de interés social para la financiación de las líneas de investigación relacionadas con los proyectos que fueron presentados a la Convocatoria de expresiones de interés para la financiación de proyectos de investigación sobre el SARS-COV 2 y la enfermedad COVID-19 con cargo al Fondo-COVID19 en el marco del Real Decreto-Ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19, que se incluyen en el anexo de este convenio.

Segunda

Finalidad de la ayuda

La finalidad de la ayuda es financiar la realización, por los correspondientes grupos de investigación de la Universidad Complutense de Madrid, de los proyectos relacionados en el Anexo del convenio, en las mismas condiciones y con los mismos objetivos planteados en la propuesta inicial presentada a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III.

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 2.1.1 de la Comunicación de la Comisión sobre el Marco sobre Ayudas Estatales de Investigación y Desarrollo e Innovación (2014/C 198/01), no se aplicará lo dispuesto en el artículo 107.1 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea a las ayudas previstas en este convenio dado que se otorga a un organismo de investigación para actividades no económicas.

Si la Universidad Complutense de Madrid como organismo de investigación, además de actividades no económicas, realizase también actividades económicas, deberá consignar por separado la financiación, los costes y los ingresos respectivos.

Tercera

Régimen jurídico

El presente convenio tiene la naturaleza jurídica prevista en el artículo 4.5.c) apartado 3.º de la Ley 2/1995, de 8 de marzo, de Subvenciones de la Comunidad de Madrid, siendo de aplicación al mismo dicha Ley 2/1995, así como la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, y la Ley 5/1998, de 7 de mayo, de Fomento de la Investigación Científica y la Innovación Tecnológica.

Cuarta

Requisitos necesarios para la concesión de la subvención

De acuerdo con lo previsto en el artículo 13 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, con carácter previo a la concesión la Universidad Complutense de Madrid aportará la siguiente documentación:

- Declaración responsable de no estar incurso en ninguna de las circunstancias a las que se refiere el artículo 13.2 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.
- Certificado de la Agencia Tributaria y de la Tesorería de la Seguridad Social de estar al corriente de pago de las obligaciones tributarias y frente a la Seguridad Social.
- Certificado de inexistencia de apremio de deudas con la Comunidad de Madrid, el cual se incorporará de oficio por la Comunidad de Madrid.

La acreditación de tales requisitos debe realizarse con carácter previo al cobro, en consonancia con la cláusula novena.

Quinta

Conceptos subvencionables

1. Las ayudas se destinarán a cubrir los gastos relacionados con el desarrollo y ejecución de las actividades para las que hayan sido concedidas. Conforme a lo previsto en el ar-

título 31 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, solo se considerarán como gastos subvencionables los que de manera indubitada respondan a la naturaleza de la actividad subvencionada y se realicen en el periodo de ejecución. En ningún caso el coste de adquisición de los gastos subvencionables podrá ser superior al valor de mercado.

- a) Gastos de personal. Financiación de los costes de personal (salario y cuota de la Seguridad Social), correspondientes a la contratación de personal investigador de apoyo, investigadores predoctorales, o de personal técnico siempre que no estén vinculados funcionarial o estatutariamente con la Universidad y que podrán incorporarse al proyecto durante todo o parte del tiempo de duración previsto.

La contratación temporal podrá realizarse bajo cualquiera de las figuras laborales existentes, de acuerdo con la naturaleza y procedimientos de la Universidad.

La oferta de plazas deberá de hacerse pública como mínimo a través del portal de empleo del sistema Madri+d, en la dirección <http://www.madrimasd.org/empleo/>, y comunicar el resultado de la selección a la Comunidad de Madrid, así como enviar copia de los contratos que se efectúen a la Dirección General de Investigación en Innovación Tecnológica.

- b) Gastos de ejecución. Adquisiciones de material fungible los costes de utilización de algunos servicios centrales y generales de apoyo a la investigación de la Universidad, colaboraciones externas, asistencia técnica, gastos externos de consultoría y servicios relacionados con los proyectos; todos debidamente justificados y necesarios para el buen fin del proyecto.

Asimismo, serán subvencionables gastos de publicación y difusión de resultados. Se incluyen: gastos de revisión de manuscritos; gastos de publicación en revistas científicas, incluyendo los relacionados con la publicación en revistas de acceso abierto; y los gastos derivados de la incorporación a repositorios de libre acceso. Los viajes necesarios para la realización del proyecto y para la difusión de resultados, así como la inscripción en congresos, se referirán al personal que forma parte del equipo de investigación y al personal técnico aludido en el apartado a) de este apartado. Sin perjuicio de los gastos de manutención que puedan corresponder con cargo al concepto de viajes y dietas, no serán elegibles gastos de comidas y atenciones de carácter protocolario.

Se consideran financiables los gastos de inversión en equipamiento científico y demás material inventariable, establecidos en la memoria de la solicitud del proyecto de investigación.

Cuando el importe del gasto subvencionable supere las cuantías establecidas en la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014 para el contrato menor, en especial las establecidas en la Disposición adicional quincuagésima cuarta, el beneficiario deberá solicitar como mínimo tres ofertas de diferentes proveedores, con carácter previo a la contracción del compromiso para la prestación del servicio o la entrega del bien, salvo que por sus especiales características no exista en el mercado suficiente número de entidades que los presten o suministren.

La universidad está sujeta, en cualquier caso, a las exigencias de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre de Contratos del Sector Público de acuerdo con su artículo 3.c).

- c) Subcontratación. Se admitirá hasta un 50% de subcontratación, entendiéndose como tal el concierto con terceros la ejecución total o parcial de la actividad que constituye el objeto de la subvención.
- d) Auditoría de Cuentas. Se financiará el informe realizado por un auditor inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas, que conforme a lo establecido en la disposición cuarta deberá presentarse en la justificación. Se financiará hasta un máximo de 1.200 euros por proyecto.

3. La financiación de la Comunidad de Madrid no podrá destinarse a obra civil, compra de inmovilizado material ni a retribuciones del personal fijo de plantilla.

4. En el importe a financiar por la Comunidad de Madrid queda expresamente excluido el I.V.A. satisfecho por la adquisición de bienes o servicios facturados y en general cualquier impuesto pagado por la entidad.

5. En el importe a financiar por la Comunidad de Madrid, quedan asimismo excluidos los costes indirectos asociados.

Sexta*Financiación*

1. La financiación de este Convenio se hará con cargo al subconcepto 78200 (Investigación, Desarrollo e Innovación) del Programa 466A "Investigación" del presupuesto de gastos de la Comunidad de Madrid.

2. De acuerdo con el calendario estimado para la ejecución del Convenio, la financiación máxima a conceder a la Universidad Complutense de Madrid es la siguiente, distribuida en los siguientes años:

PROGRAMA	AÑO FINANCIACIÓN	EUROS
466*	2020	741.100,00 €
466*	2021	0
TOTAL		741.100,00 €

Conforme al artículo 6.5 de la Ley 2/1995, de 8 de marzo, de Subvenciones de la Comunidad de Madrid, toda alteración de las condiciones tenidas en cuenta para la concesión de la subvención y, en todo caso, la obtención concurrente de subvenciones concedidas por cualquier entidad pública o privada, nacional o internacional, podrá dar lugar a la modificación y revocación de la subvención otorgada.

Séptima*Ejecución de los proyectos de investigación*

1. El plazo de ejecución de los proyectos podrá comenzar desde la fecha de presentación de la solicitud a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III y finalizará como máximo a 31 de diciembre de 2021. Este plazo de ejecución es improrrogable.

2. La realización debe ajustarse a los objetivos, metodologías y cronogramas previstos en la memoria de la propuesta presentada a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III, para cada uno de los proyectos presentados, debiendo mantenerse el mismo Investigador Principal que figuraba en la propuesta inicial.

3. El presupuesto de los proyectos será globalmente el mismo que el presentado a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III, y podrá distribuirse entre los gastos subvencionables que se detallan en la cláusula quinta del presente convenio.

4. La Universidad Complutense de Madrid está obligada a hacer constar la financiación de la Comunidad de Madrid en toda publicidad, actividad o publicación a que dé lugar el desarrollo del proyecto de I + D financiado, así como en todos los contratos de personal que se deriven del mismo.

Octava*Principios que han de respetar los proyectos de investigación*

1. La Universidad Complutense de Madrid tendrá la obligación de garantizar que los proyectos de investigación respetan los principios fundamentales establecidos en la redacción actual de la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como cumplir los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

2. La Universidad Complutense de Madrid tendrá la obligación de garantizar que los proyectos de investigación se atenderán a las disposiciones legales y reglamentarias vigentes y a las que los modifiquen o desarrollen, y en concreto:

- Los proyectos que impliquen la investigación en humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano deberán respetar lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (en adelante, Ley 14/2007, de 3 de julio) y demás legislación vigente sobre la materia.
- Los proyectos que impliquen experimentación animal deberán atenerse a lo dispuesto en la normativa legal vigente y, en particular, en el texto vigente de la Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio, y por el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de

los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

- c) Los proyectos que impliquen la utilización de organismos modificados genéticamente deberán atenerse a lo dispuesto en la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, y en el texto vigente del Real Decreto 178/2004, de 31 de enero, por el que se aprueba su Reglamento. Asimismo, resultará de aplicación lo previsto en la Disposición Adicional Séptima.3 del Real Decreto-Ley 8/2020, de 17 de marzo.
- d) Los proyectos que impliquen la utilización de agentes biológicos, deberán ajustarse a lo establecido en el texto vigente de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, y en los reales decretos que la desarrollan.
- e) Los proyectos que comporten ensayos clínicos deberán cumplir con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- f) Los proyectos de investigación que impliquen la utilización de células troncales embrionarias humanas o líneas celulares derivadas de ellas, así como los proyectos de investigación que impliquen la utilización de células y tejidos de origen humano en el campo de la medicina regenerativa deberán ajustarse a lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en el Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de pre-embriónes sobrantes, así como al resto de la normativa legal vigente.
- g) Los proyectos que impliquen la investigación con células y tejidos humanos deberán atenerse a lo establecido en el texto vigente del Real Decreto-Ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

3. La Universidad Complutense de Madrid deberá contar con las autorizaciones y/o informes legalmente establecidos:

- a) Informe de la Comisión de Investigación u órgano equivalente que deberá declarar la viabilidad de los proyectos en todos sus términos.
- b) Conjunto de informes y autorizaciones del Comité Ético de Investigación Clínica y otros órganos colegiados responsables de velar por el cumplimiento de los convenios y normas existentes en materia de investigación, que se considere necesario.
- c) Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad cuando se trate de ensayos clínicos.
- d) Informe favorable de la Comisión correspondiente, para aquellos proyectos que versen sobre las materias relacionadas en el artículo 35 de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

4. Los documentos a los que hace referencia el apartado 3 quedarán en poder de las entidades beneficiarias, sin perjuicio del sometimiento a las actuaciones de comprobación que pueda efectuar la Comunidad de Madrid.

Novena

Pago de la subvención

1. La Comunidad de Madrid realizará el pago de 741.100,00 euros con cargo al sub-concepto 78200 (Investigación, Desarrollo e Innovación) del Programa 466A "Investigación" del presupuesto de gastos de la Comunidad de Madrid, tras la firma del presente convenio sin que sea necesaria la presentación de aval bancario o garantía alguna, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 16.1 c) de la Ley 5/1998, de 7 de mayo, de Fomento de la Investigación Científica y la Innovación Tecnológica.

2. La Universidad Complutense de Madrid, previo al pago de la citada cantidad, deberá emitir las declaraciones incluidas en la cláusula cuarta.

3. La Universidad Complutense de Madrid, previo al pago de la citada cantidad, deberá emitir una declaración responsable de que dispone de una contabilidad que permite distinguir los costes y financiación de su actividad económica frente a su actividad no económica.

4. La Universidad Complutense de Madrid, con carácter previo al pago, así como en cualquier momento posterior, deberá emitir una declaración responsable indicando la existencia o no de cualquier solicitud u obtención de ayudas para la realización de las actividades contempladas en este convenio, procedente de otra Administración o Entidad pública o privada, nacional o internacional.

5. La Universidad Complutense de Madrid deberá realizar la totalidad de las actividades previstas en las memorias iniciales de los proyectos para cumplir con los objetivos que motivaron la evaluación favorable de las propuestas y, por lo tanto, la concesión de las ayudas reguladas en el presente convenio.

Cualquier alteración de las condiciones tenidas en cuentas para la concesión de la ayuda, así como la obtención de subvenciones concurrentes, podrá dar lugar, en su caso, al inicio del correspondiente expediente de reintegro.

Décima

Plazo y forma de justificación

1. La presentación de la cuenta justificativa para cada uno de los proyectos se hará conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, y se presentará por la Universidad Complutense de Madrid del 1 de enero al 31 de marzo de 2022.

La Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica, podrá conceder una ampliación de este plazo de justificación que no exceda de la mitad de mismo y siempre que esta ampliación esté motivada por causas sobrevenidas y se justifique adecuadamente, en virtud del artículo 32 de la Ley 39/2015 de 1 de octubre. En todo caso, esta prórroga debe ser acordada antes de que finalice el plazo de justificación.

2. La justificación se realizará mediante el sistema de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor previsto en el artículo 74 del Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, publicado como Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.

Las actuaciones del auditor deberán atenerse a lo establecido en la Orden EHA/1434/2007, de 17 de mayo, por la que se aprueba la norma de actuación de los auditores de cuentas en la realización de los trabajos de revisión de cuentas justificativas de subvenciones, en el ámbito del sector público estatal, previstos en el artículo 74 del Reglamento de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, aprobado mediante Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.

3. Los gastos previstos deberán ser realizados antes de que finalice el periodo de ejecución. Los documentos de pago emitidos por la entidad beneficiaria pueden tener fecha de vencimiento posterior al periodo de ejecución siempre que dicha fecha esté comprendida dentro del plazo concedido para presentar la documentación justificativa. No obstante, el gasto financiable derivado del informe de auditoría podrá realizarse y pagarse dentro del plazo concedido para presentar la documentación justificativa.

4. Para cada uno de los proyectos deberá presentarse la siguiente documentación:

- a) Informe de auditor. Informe de un auditor de cuentas inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC).
- b) Memoria económica abreviada. Contendrá un estado representativo de los gastos incurridos en la realización de las actividades subvencionados, debidamente agrupados, e incluyendo las cantidades inicialmente presupuestadas y las desviaciones acaecidas.
- c) Informe Científico-Técnico de las actuaciones realizadas.

5. La Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica podrá emitir instrucciones de justificación que detallen el contenido y forma de los documentos a presentar.

6. Si, finalizado el plazo de justificación, y, en su caso su prórroga, no se presenta la documentación requerida, se procederá al reintegro de la subvención.

Undécima

Seguimiento del convenio

1. Para el seguimiento del presente Convenio se constituye una Comisión presidida por el titular de la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica o persona en quien delegue, por el titular de la Subdirección General de Investigación y por un fun-

cionario de la Subdirección General de Investigación que actuará como secretario con voz, pero sin voto.

2. Corresponde al Presidente de esta Comisión de Seguimiento la convocatoria de las reuniones. Se celebrará de manera ordinaria una reunión a mitad del periodo de vigencia del convenio.

3. La Universidad Complutense de Madrid deberá ajustar su actividad a las especificaciones contempladas en este convenio y deberá informar de cualquier alteración relevante la marcha del proceso de ejecución del convenio.

4. Son funciones a desarrollar en la Comisión, entre otras, la posible modificación del alcance de los proyectos cuando se den las causas sobrevenidas que impidan la realización en las condiciones previstas en la solicitud presentada a la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III. Estas modificaciones tendrán carácter excepcional y deberán estar adecuadamente motivadas.

Duodécima

Seguimiento económico y científico de la subvención

1. Tras la presentación de la memoria de justificativa científico-técnica, la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica procederá a la evaluación de la misma por expertos externos a la Dirección General que valorarán el grado de adecuación de los logros obtenidos a los objetivos planteados y que fundamentaron la concesión.

Adicionalmente a la valoración de la memoria científico-técnica, la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica podrá realizar cuantas visitas “in situ” o solicitar cuantas presentaciones de datos estime convenientes para comprobar si se han alcanzado los objetivos científico-técnicos que planteaba el proyecto y por los que le fue concedida la ayuda.

Ante la Comisión de Seguimiento el titular del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid y el titular de la Gerencia de la Universidad Complutense de Madrid presentarán los resultados del presente convenio, con el objetivo de comprobar el grado de cumplimiento de la actividad subvencionada a la Universidad y la evaluación de la eventual exigencia del reintegro total o parcial de la subvención concedida en función de dichos resultados.

2. Cuando se produzca un incumplimiento total o parcial de los objetivos científico-técnicos que fundamentaron la concesión, en aplicación de lo establecido en el artículo 37.1.a) de la Ley General de Subvenciones, se procederá a reintegro de las cantidades percibidas y la exigencia del interés de demora correspondiente desde el momento del pago de la subvención hasta la fecha en que se acuerde la procedencia del reintegro, o la fecha en que el deudor ingrese el reintegro si es anterior a esta.

En aplicación de lo establecido en el artículo 37.2 de la Ley General de Subvenciones, cuando el cumplimiento por la Universidad Complutense de Madrid se aproxime de modo significativo al cumplimiento total de los objetivos planteados en la memoria de solicitud y se acredite una actuación inequívocamente tendente al cumplimiento de dichos objetivos, se aplicará el principio de proporcionalidad para calcular la cantidad a reintegrar, relativa a los objetivos científico-técnicos no alcanzados.

3. En el caso de la justificación económica, se considerará válido el gasto que el auditor inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas haya considerado válidamente justificado en su informe. No obstante, la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica podrá realizar un muestreo de los gastos justificados y realizar verificaciones adicionales.

4. Cuando el gasto considerado válidamente justificado por el auditor sea inferior a la cantidad abonada, en aplicación de lo establecido en el artículo 37.1 c) de la Ley General de Subvenciones, se procederá a reintegro de las cantidades percibidas y no justificadas, y la exigencia del interés de demora correspondiente desde el momento del pago de la subvención hasta la fecha en que se acuerde la procedencia del reintegro, o la fecha en que el deudor ingrese el reintegro si es anterior a esta.

5. Las comunicaciones de todas las actuaciones que se realicen en la gestión del convenio, en su justificación y seguimiento y en los eventuales procedimientos de reintegro que se puedan iniciar, se realizarán obligatoriamente a través de medios electrónicos, mediante el procedimiento de comparecencia electrónica, previsto en el artículo 43.1 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

La utilización de medios electrónicos será obligatoria para ambas partes, tanto para la notificación de los actos administrativos que se dicten, como para la presentación de soli-

citudes, escritos y comunicaciones por la Universidad Complutense de Madrid y se hará a través del Registro Electrónico de la Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación.

Decimotercera

Control

La Universidad Complutense de Madrid deberá someterse a las actuaciones de comprobación y de control financiero que corresponden a la Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación, a la Intervención General de la Comunidad de Madrid, a la Cámara de Cuentas y a las demás previstas en la legislación aplicable, a quienes facilitará cuanta información sea requerida al efecto, para lo que deberá conservar los justificantes de la aplicación de los fondos concedidos y, más concretamente, a las obligaciones establecidas en el apartado cuarto del artículo 12 de la Ley 2/1995, de 8 de marzo, de Subvenciones de la Comunidad de Madrid

Decimocuarta

Compatibilidad

Las ayudas contempladas en este convenio serán compatibles con la percepción de otras subvenciones, ayudas, ingresos o recursos para la misma finalidad, procedentes de cualesquiera administraciones públicas o entes públicos o privados, nacionales, internacionales, de la Unión Europea o de organismos internacionales, siempre que, teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 19.3 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones: el importe de la ayuda recibida en ningún caso podrá ser de tal cuantía, que aisladamente o en concurrencia con otras subvenciones, ayudas, ingresos o recursos, supere el coste de la actividad subvencionada.

La Universidad Complutense de Madrid deberá dar a conocer mediante declaración responsable las ayudas que hayan obtenido para la actividad subvencionada tanto a la firma del convenio como en cualquier momento ulterior en el que se produzca esta circunstancia. Esta comunicación deberá efectuarse tan pronto como se conozca y, en todo caso, con la justificación de la ayuda.

Decimoquinta

Vigencia

El presente convenio tendrá vigencia desde el día de su firma hasta el 31 de diciembre de 2021, sin perjuicio de las obligaciones de justificación dispuestas en la cláusula decima del presente convenio.

Decimosexta

Jurisdicción competente

La Jurisdicción Contencioso-Administrativa del municipio de Madrid es la competente para la resolución de cualquier litigio derivado de la interpretación, aplicación o efectos del convenio.

Este convenio se firma de forma electrónica, considerándose como fecha del convenio la que aparece en la firma del Consejero de Ciencia, Universidades e Innovación.

Madrid, a 28 de diciembre de 2020.—El Consejero de Ciencia, Universidades e Innovación, Eduardo Sicilia Cavanillas.—El Rector de la Universidad Complutense de Madrid, Joaquín Goyache Goñi.

ANEXO

Memorias de los proyectos presentados a la convocatoria del ISCIII.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

ENTIDAD SOLICITANTE:	Universidad Complutense de Madrid
CIF:	Q2818014-I
REPRESENTANTE LEGAL:	D. Margarita San Andrés Moya
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL:	MARIA DEL CARMEN VALIENTE OTS
DNI:	
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	

TÍTULO DEL PROYECTO

Reponses of the citizens of Spain to the Covid-19 crisis of 2020: Psychological, mental health and social consequences.

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

- *Incluir el ámbito de la convocatoria de expresión de interés sobre el que tratará el proyecto.*
- *Describir el impacto esperado.*
- *Indicar si parte de actividades en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad CoVid19.*

This research proposal responds to the intention of our group to understand the psychosocial aspects associated with the prevention, propagation and impact of COVID-19 in the short and long term. This proposal promotes knowledge of the psychosocial and emotional responses associated with the COVID-19 pandemic in the general population; this knowledge is essential to contribute to the prevention and comprehensive approach to the serious psychosocial consequences of this epidemic. This research will serve as a basis for the development of guidelines for the prevention and intervention of psychosocial reactions associated with future epidemics or similar crises, which will be used by health professionals in primary care resources, general hospital resources as well as in specialised care centres.

We will follow the best practices of Open Science (data availability, open access to the resulting products, etc.). The diffusion of the results, will be disseminated through standard international high-impact journals but also, the main results with more implications for psychosocial prevention and treatments will be presented through national mental health associations of professionals (e.g., Intern. Pos. Psychology Assoc., Intern. Soc. for QoL Studies, COP, COM, Soc. Esp. de Neuropsiquiatría) and user and family associations (SEPAS, AESSS, FEALES). Also dissemination will be done aiming at more general audiences by organising meetings at sites like Caixaforum, where our team has organised several events in the recent past, online courses for general audiences (e.g., Nirakara Lab), weeks of science, and distribution of information in dedicated web platforms on health habits and mental health.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



RESUMEN DEL PROYECTO *(máximo 10 líneas)*

The aim of this study is to examine the possible psychological and social effects of the COVID-19 pandemic on the general population in the short and long term. We hope that, by better understanding these effects, we can make recommendations on how best to manage this and future pandemics and similar crises.

We'll carry out this project in collaboration with international leaders in the field (Professor Richard Bentall, University of Sheffield; Professor Philip Hyland, National University of Ireland at Maynooth) who are also conducting a study with similar content and methodologies to make the results comparable.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO Y CRONOGRAMA *(máximo 3 páginas)*

- Breve descripción de las actividades, métodos y resultados esperados.
- Descripción del cronograma en un periodo de ejecución de 12 meses como máximo.

The scientific study of epidemics cannot be understood without considering the psychosocial aspects associated with their prevention, their spread, their impact and, finally, their consequences in the short and long term. In fact, the pioneering biopsychosocial model of illness (Engel, 1977), published in the journal Science, is used as a conceptual framework in our General Health Law (Law 14/1986, BOE 25 April). At this time, when there is undoubtedly a need for biomedical studies on epidemics, this biopsychosocial approach to the disease should not be merely rhetorical, but one that helps to articulate comprehensive scientific initiatives of the highest scientific standards and social responsibility. Unfortunately, very little is known about the impact of natural or human-induced catastrophic events on the general population. In fact, the first population-based epidemiological studies, not only on those directly affected but on the general population, were carried out with the 9/11 terrorist attacks (Galea et al., 2002). In the epidemiological field, hardly any well-controlled empirical research has been carried out on the psychological consequences and sequela of viral pandemic infections, although the scarce data available suggest that they may have profound social and psychological effects that must be addressed in a truly multidisciplinary manner (Zhang et al., 2020). This lack of research is striking given the heavy burden of mental health problems that have long been under-resourced. The magnitude, the suffering and burden in terms of disability and the costs to individuals, families and societies are overwhelming (Vigo, Thornicroft & Atun, 2016). In recent years, there has been a growing awareness of the enormous burden and the potential for progress if mental health issues are addressed (WHO, 2013). Nonetheless, it is understandable that in the face of the health emergency of COVID-19 (Walkert et al., 2020), the psychological and mental health consequences are considered secondary. Yet, even though this national call is mainly addressed to biological topics, it is also necessary to assess the individual and collective emotional cost of this episode, and to identify the factors which, apart from economic and social protection interventions, can predict and help to mitigate these effects (Shoch-Spana et al., 2020). It is foreseeable that, given the characteristics of this crisis and the prophylactic isolation enforced, there will be multiple sequels not only in medical and economic terms, but also emotional and social. The effects of isolation on healthy people have been studied for decades and it is known that they can have very negative effects, leading to disorientation, cognitive malfunctioning and post-traumatic stress symptoms (Brooks et al., 2020). Although the measures of confinement and general control in the population are not new (Markel et al., 2007), it is necessary to also know the social acceptability



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



(Tognotti, 2013) and the ways to optimise it. As the experience in Africa with Ebola showed, the attitudes and acceptability of the population can be very varied (Kpanake et al., 2019). Likewise, the present pandemic may collectively generate an anticipated grief (Berinato, 2020), as there is a sense of indefinite loss and individuals are unable to project themselves into an imaginary future, which is a key condition of mental health (Botella et al., 2018). Besides the depletion and exhaustion of frontline health care teams (Zhu et al., 2020), there are some unexpected and unpredictable consequences. Not only is there a fear of the unknown and rapidly spreading diseases associated with death, but there is also great uncertainty about what the economic and occupational future will hold. It is true that in situations of difficulty, many people develop creativity, solidarity and resilience (Blackie et al., 2015). However, recent publications on Chinese population reactions to COVID-19 underlined that, not only is there a wide range of associated psychological problems (such as panic disorder, anxiety and depression), but also the need to pay more attention to vulnerable groups (Qiu, Shen, Zhao, Wang, Xie & Xu, 2020).

Spain is at an advanced stage in the crisis of COVID-19, a global epidemic that began in China in late 2019 and has now spread to many other countries. The crisis was officially declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020, and the Spanish Government decreed a state of alert on March 14, 2020. By the same date, the virus had caused 6391 cases and 196 deaths in Spain. In last two weeks, the cases and deaths have increased exponentially. If we act quickly, we are in a unique position to study and understand how citizens respond psychologically to an existential threat. There is a strong ethical imperative to do this because we will be able to understand both the psychological responses to the crisis and how they will affect health-related behaviours, and we will be able to inform better management of future public health crises.

This proposal is not just an opinion poll, but a set of carefully designed tools that can determine, for the first time, the link between stressful events, core beliefs, various mental health symptoms, and behavioural responses, providing a comprehensive overview of psychosocial reactions to COVID-19. As Prati, Pietrantonio, & Zani (2011) showed, in the outbreak of the pandemic influenza H1N1 2009, affective response fully mediated the relationship between cognitive assessments, socio-contextual factors and adherence to recommended behaviours. Therefore, the goals and objectives of this study are to conduct a longitudinal survey (two time points) to understand:

- a. The mental health effects (e.g. psychological symptoms) and social effects of the COVID-19 epidemic;
 - i. how those effects are related to exposure to events related to COVID-19 (e.g., exposure to infected people) and opinions about the virus and the epidemic.
 - ii. how those effects change as the epidemic progresses in the population; and
 - iii. how those effects relate to core beliefs and to health-related behaviours.

Methodology and timetable

Surveys will be conducted through the Qualtrics platform which will locate respondents and launch the surveys, redirect links and filters. The aim is to achieve a representative sample of 2,000 citizens in Spain, stratified by age, gender and family income. Confidentiality will be maintained in accordance with the General Data Protection Regulations.

The survey will be administered in two stages: as soon as possible and then 1 month later to be able to ascertain changes of psychological reaction and to be able to pinpoint most significant predictors to be targeted. Qualtrics predicts, conservatively, that a 50% sample attrition and drop-out rate can be expected at the second point in time.

We are prepared to launch the project immediately. We have all the Qualtrics formats ready to use. Reliable and psychometrically valid instruments have been selected to cover:

1. Demographic (1st evaluation only): Age, gender, highest educational level, ethnic status, socio-economic status, religious identification and voting at last general election.
2. Mental health:
 - a. Depression (PHQ-9; Kroenke & Spitzer, 2002),
 - b. Anxiety (GAD-7; Spitzer, et al., 2006),
 - c. Paranoia (PS; Green et al., 2008),



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



- d. Perceived Stress (PCL 5; Blevins et al., 2015),
- e. Stress-related reactions (ITQ; Cloitre, et al., 2018),
- f. Well-being (PHI; Hervás and Vázquez, 2013),
- g. Somatic symptoms (PHQ-15; Kroenke et al., 2002),
- h. Conspiracy ideas (CMQ, Bruder et al., 2013),
- i. Social interactions (SSML; Hughes, 2004),
- g. Health-related behaviours associated to COVID-19.
2. Social Attitudes:
 - a. Authoritarianism (Duckitt & Bizumic, 2018),
 - b. Social orientation (Ho et al 2015),
 - c. Nationalism and patriotism (McFarland et al. 2012).
3. Psychological mediating variables:
 - a. Primal world beliefs (PWB, Clifton et al., 2019),
 - b. Locus of control (Levenson, 1974),
 - c. Facial detection of emotions (Martínez, et al., in press),
 - d. Jump to conclusion bias test (Garety, et al., 2000),
 - e. Death anxiety (DAI; Tomás-Sabado, Gómez-Benito, & Limonero, 2005),
 - f. Analytic reflection task (CRT; Frederick, 2005),
 - g. Intolerance to uncertainty (IUS; Buhr & Dufas, 2002).

Contingency plans

The Principal investigator (PI) belongs to the consolidated research group "Psychopathology of Affective and Psychotic Disorders" (UCM-940693) directed by Professor Carmelo Vazquez (currently president of the Psychology Area in the Agencia Estatal de Investigación) and with a research trajectory focused on the study of the processes that generate and maintain psychological disorders, as well as on the promotion of mental health. The PI and many of the members of this group have a well-established research career with numerous R+D+I project's and a high scientific productivity.

References

- Blackie, Laura E.R. and Jayawickreme, Eranda and Helzer, Erik, G. and Forgeard, Marie, J.C. and Roepke, Ann Marie (2015) Investigating the veracity of self-reported post-traumatic growth: a profile analysis approach. *Social Psychological & Personality Science*, 6(7). pp. 788-796. ISSN 1948-5514.
- Botella, C., Molinari, G., Fernández-Álvarez, J., Guillén, V., García-Palacios, A., Baños, R. M., & Tomás, J. M. (2018). Development and validation of the openness to the future scale: a prospective protective factor. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 72.
<https://doi.org/10.1186/s12955-018-0889-8>
- Brooks, S. K., et al. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Engel, G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. doi:10.1126/science.847460
- Galea, S., Ahern, J., Resnick, H., Kilpatrick, D., Bucuvalas, M., Gold, J., & Vlahov, D. (2002). Psychological Sequelae of the September 11 Terrorist Attacks in New York City. *New England Journal of Medicine*, 346(13), 982–987. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa013404>
- Kpanake, L., Leno, J. P., Sorum, P. C., & Mullet, E. (2019). Acceptability of community quarantine in contexts of communicable disease epidemics: Perspectives of literate lay people living in Conakry, Guinea. *Epidemiology and Infection*, 147. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001419>
- Markel, H., et al. (2007). Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *Journal of the American Medical Association*, 298(6), 644–654.
<https://doi.org/10.1001/jama.298.6.644>
- Prati, G., Pietrantonio, L., & Zani, B. (2011). A social-cognitive model of pandemic influenza H1N1 risk perception and recommended behaviors in Italy. *Risk Analysis: An International Journal*, 31(4), 645-656. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2010.01529.x
- Qiu, J., Shen, B., Zhao, M., Wang, Z., Xie, B., & Xu, Y. (2020). A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *degh*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. doi:10.1136/gpsych-2020-100213

Schoch-Spana, M., Martin, E., & Morganstein, J. (2020). COVID-19 's Psychosocial Impacts. Scientific American. <https://blogs.scientificamerican.com/observations/covid-19s-psychosocial-impacts/>

Tognotti, E. (2013). Lessons from the history of quarantine, from plague to influenza A. Emerging Infectious Diseases, 19(2), 254–259. <https://doi.org/10.3201/eid1902.120312>

Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. The Lancet Psychiatry, 3(2), 171-178. <https://www.mhinnovation.net/sites/default/files/downloads/resource/Vigo,%20Thornicroft,%20&%20Atun%20Policy%20Brief.pdf>

Walker, P. G. T., ... Cuomo-dannenburg, G. (2020). The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. Imperial College London, 1–19. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>

World Health Organization (WHO). Mental Health Action Plan 2013-2020. Geneva, Switzerland; 2013.

Zhang, J., Wu, W., Zhao, X., & Zhang, W. (2020). Recommended psychological crisis intervention response to the 2019 novel coronavirus pneumonia outbreak in China: a model of West China Hospital. Precision Clinical Medicine, 3(February), 3–8. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbaa006>

Zhu, Z., Xu, S., Wang, H., Liu, Z., Wu, J., Li, G., ... & Zhu, S. (2020). COVID-19 in Wuhan: Immediate Psychological Impact on 5062 Health Workers. <https://medRxiv>.

ENTIDADES COLABORADORAS (si las hubiera)

- Denominación de la entidad, representante legal e investigador/a principal en la entidad colaboradora.

We'll carry out this project in collaboration with international leaders in the field (Professor Richard Bentall, University of Sheffield; Professor Philip Hyland, National University of Ireland at Maynooth) who are also conducting a study with similar contents and methodologies to make the results comparable.

PRESUPUESTO SOLICITADO

- Descripción breve del presupuesto en fungible, personal y equipamiento científico.

For the implementation of the project, the services of the QUALTRICS platform are needed. The platform has budgeted 10,000 euros for each survey launch for the recruitment of 2,000 participants stratified by sex, age and income.

Also, to facilitate more rapid dissemination of preliminary results, which we expect to complete in a two-month period, 6,000€ euros for three publications in open access outlets is also requested.

We will also need 2000 euros to develop a website to disseminate and to provide easy acces of the the findings and recommendation as soon as possible.

Therefore, the total of the requested budget is 28,000 euros.

Therefore, the total of the requested budget is 28,000 euros.

(remitir esta plantilla a: covid19@isciii.es)



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

ENTIDAD SOLICITANTE:	Universidad Complutense de Madrid
CIF:	Q-2818014-I
REPRESENTANTE LEGAL:	Margarita San Andrés Moya
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL:	Javier Alda Serrano
DNI:	
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	

TÍTULO DEL PROYECTO

Sistemas de desinfección vírica por radiación UV. (acrónimo: UV4vir)

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

- Incluir el ámbito de la convocatoria de expresión de interés sobre el que tratará el proyecto.
- Describir el impacto esperado.
- Indicar si parte de actividades en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad CoVid19.

Esta propuesta describe un procedimiento de refuerzo de los procesos de desinfección de atmósferas, materiales y superficies que pueden estar contaminados por gotículas o partículas que puedan contener unidades víricas del patógeno SARS-CoV-2.

El ámbito de la convocatoria en el que se incluye es:

c) Desarrollo de terapias innovadoras [...], antisépticos y desinfectantes frente al SARS-CoV-2. [...] Efectividad de intervenciones no farmacológicas, profilácticas [...].

La etapa posterior al control de la pandemia CoVid19 va a requerir el **desarrollo de terapias innovadoras para la asepsia y desinfección** en lugares públicos, centros de trabajo, aulas docentes, y espacios sanitarios. Esta propuesta genera soluciones escalables y de fácil adaptación a las infraestructuras actuales, capaces de reforzar las capacidades de desinfección de otros procedimientos, y que puedan ser empleados en la prolongación de la vida útil de equipos de protección.

Por ello, las capacidades desinfectantes de la radiación UV, como **intervenciones no farmacológicas y profilácticas**, han de desarrollarse y **validar su eficacia y efectividad** con iniciativas como las desarrolladas en esta propuesta.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



RESUMEN DEL PROYECTO (máximo 10 líneas)

Se propone el uso de radiación UV como refuerzo en sistemas de desinfección. La propuesta es aplicable a espacios de uso colectivo (aulas, centros sanitarios, ascensores, etc.) mediante su adaptación compatible con sistemas de iluminación convencionales. Se propone también el refuerzo UV en equipos de desinfección de objetos pequeños, de equipos de protección individual, y de filtrado y purificación de aire. Los dispositivos propuestos pueden automatizarse y robotizarse para compatibilizar el uso de espacios, disminuir coste y riesgo de la mano de obra y permitir su operación autónoma. El proyecto implica la validación mediante análisis microbiológicos de las metodologías propuestas. La adecuada interpretación de los resultados permitirá el conocimiento del espectro UV de acción del patógeno SARS-CoV-2 y las limitaciones de la técnica. Los resultados obtenidos son fácilmente transferibles a empresas de ingeniería de la iluminación e ingeniería óptica.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO Y CRONOGRAMA (máximo 3 páginas)

- Breve descripción de las actividades, métodos y resultados esperados.
- Descripción del cronograma en un periodo de ejecución de 12 meses como máximo.

Este es un proyecto multidisciplinar, y su éxito se asegura a partir de la coordinación entre los integrantes del equipo investigador. Afortunadamente, todos ellos tienen experiencia en la realización de proyectos que van más allá de su campo de especialización y que han requerido la interacción con personas y equipos de otras disciplinas. El equipo de investigación generado alrededor de este proyecto incluye expertos en óptica, ingeniería, y microbiología de la UCM y la URJC, que cuentan con el apoyo de empresas y asociaciones de óptica e ingeniería (ver entidades colaboradoras).

En **Óptica**, sus componentes poseen probada experiencia en el manejo de conceptos aplicados de fotometría y radiometría, y en desarrollo de proyectos de iluminación muy diversos en el uso de fuentes de luz natural, y en la mejora de luminarias. Además, se acumula una notable experiencia en el manejo de sistemas optoelectrónicos, en dispositivos fotónicos, y en la interacción entre la luz y la visión (Grupo Complutense de Óptica Aplicada, y Departamento de Optometría y Visión).

En **Ingeniería**, se aportan los conocimientos sobre automatización y robótica que son necesarios para desarrollar prototipos adaptados a las necesidades de esta aplicación, con capacidades de operación autónoma en diferentes entornos de trabajo (grupo DELFO, URJC, del consorcio SINFOTON).

En el área de la **Microbiología**, este proyecto incluye las capacidades de laboratorios de nivel 2 homologados (VISASET, UCM). Esta participación es esencial para la validación cualitativa de los resultados obtenidos en la desinfección UV.

Las **hipótesis de partida** de este proyecto son las siguientes: [Beldell2016,Darnell2004,Walker207]

H1: La radiación UV en el rango C (longitud de onda entre 100 y 280 nm) tiene capacidad germicida y desinfectante (virus y bacterias).

H2: Existen fuentes de luz que emiten buena parte de su energía dentro de esa banda.

H3: La combinación de un sistema de iluminación UV y otros métodos de higienización y desinfección reduce los niveles de contaminación patógena.

A la vez, hemos identificado varias **limitaciones** de las tecnologías de desinfección UV:

L1: Incompatibilidad de la presencia humana en aquellos recintos iluminados por radiación UV-C.

L2: Existencia de sombras y porciones ocultas no iluminables mediante la radiación UV.

L3: Baja penetración de la radiación UV en diversos materiales y estructuras.

L4: Degradación de materiales plásticos y poliméricos ante la radiación UV-C.

A partir de las hipótesis, se propone la validación e implementación de soluciones ingenieriles y la superación de las limitaciones que hemos identificado.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Los objetivos del proyecto son:

Objetivo general (OG):

OG: Proporcionar un método validado para el refuerzo de la desinfección de locales, estancias, y elementos de protección basado en la iluminación mediante fuentes de UV-C.

Objetivos específicos (OE):

OE1: Implementación de un sistema de iluminación UV para recintos cerrados.

OE2: Implementación de un sistema de desinfección reforzada mediante UV para objetos pequeños y equipos de protección individual [CCLRI2020].

OE3: Implementación de un sistema de desinfección UV para sistemas de ventilación de aire.

OE4: Validación y medida del nivel de desinfección vírica del patógeno SARS-CoV-2 en función de los parámetros del sistema de iluminación: geometría, longitud de onda, irradiancia, y tiempo de exposición.

Las siguientes actividades están ligadas a los objetivos específicos.

Actividad A1: Ingeniería de la iluminación adaptada al UV (objetivos **OE1**, **OE2**, y **OE3**)

Realización práctica y adaptación de los sistemas de iluminación para la incorporación de fuentes de luz (objetivo **OE1**). Los elementos usados en la iluminación de espacios cerrados (aulas, laboratorios, oficinas, centros sanitarios, etc.) están actualmente basados en fuentes LED que se encienden al detectar la presencia de personas. En muchas ocasiones, las nuevas fuentes de luz han reemplazado a los elementos fluorescentes. En este caso, el camino es el inverso, ya que la tecnología de tubos de descarga de vapor de mercurio proporciona una fuente de radiación UV en la banda C a las potencias deseadas, y el encendido se produce en ausencia de personas (limitación **L1**). En el caso de sistemas autómatas o robotizados, similares a los empleados en aspiradoras domésticas autónomas, han de incluir este tipo de elementos de control y de seguridad. A la vez, existe un interés en la generación de fuentes LED en el rango UV que nos ocupa. Por tanto, será posible incluir un análisis de las fuentes LED disponibles en el UV-C.

El objetivo **OE2** requiere el uso de emisores más pequeños que puedan ser incluidos en equipos de desinfección que ya utilizan otros métodos [CCLRI2020]. A la vez, esos equipos deberán ser adaptados para mejorar la irradiación UV de las muestras que se incluyan.

El objetivo **OE3** requiere una actividad de adaptación a fluidos gaseosos de los métodos de desinfección UV que se utilizan con éxito en la depuración de líquidos. Esta actividad incluye la evaluación del tiempo de irradiación necesario para la purificación de flujos continuos de aire.

Esta actividad requiere una interacción muy intensa con empresas del sector de la iluminación y de ingeniería óptica. En particular, se cuenta con la participación activa de los equipos de I+D+i de varias empresas (ver entidades colaboradoras).

A lo largo de esta actividad se generarán soluciones de diseño que permitan superar las limitaciones **L1**, y **L2**. En particular, la cuantificación de la limitación **L4** requerirá la puesta en marcha de ensayos de degradación de plásticos y sustancias. Este mismo montaje experimental se aplicará al análisis de la limitación **L3** desde un punto de vista radiométrico.

Actividad A2: Validación de los procedimientos de desinfección UV (objetivo **OE4**)

Medida del nivel de contaminación vírica en superficies y objetos irradiados por fuentes UV. Esta actividad incluye la toma de muestras sobre superficies y objetos tratados. La cuantificación del nivel de desinfección estará determinado por las técnicas microbiológicas aplicadas. Esta actividad, en función de las fuentes de luz disponibles, incluye la determinación del espectro de acción para la inactivación del virus SARS-CoV-2. A la vez, esta tarea prestará especial atención a la limitación **L3** acerca de la capacidad de la radiación UV para penetrar en los materiales y estructuras objeto de desinfección.

Las metodologías aplicadas en la realización de estas actividades serán las siguientes:

M1: Metodología de proyectos de tecnologías físicas (actividad **A2**, y objetivo **OE4**):



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Puesta en funcionamiento de un sistema de exposición controlada de muestras para la medida de los niveles de penetración en muestras y estructuras, y los umbrales de daño (limitaciones **L3** y **L4**). Las medidas radiométricas obtenidas mediante esta metodología se combinarán con los resultados de las metodologías de validación microbiológica.

M2: Metodología de proyectos de ingeniería: (actividad **A1**, y objetivos **OE1**, **OE2**, y **OE3**)

Determinación de los elementos electrónicos y de control para la correcta alimentación de las fuentes de luz, incluyendo los dispositivos de protección para la superación de la limitación **L1**. Diseño de un prototipo de fuente y luminaria UV y/o adaptación de luminarias convencionales (**OE1**). Construcción y/o instalación de los dispositivos de iluminación (fuente y luminaria) integrados en equipos ya existentes de desinfección (**OE2**) y purificación de aire (**OE3**).

M3: Metodología de validación microbiológica: (actividad **A2**, y objetivo **OE4**)

Prueba y ensayos utilizando metodologías ya probadas para el posterior paso al cultivo con SARS-CoV-2 [Walker2007, Bedell2016]. Se expondrán 2/3 de las muestras a la radiación UV, manteniendo 1/3 como grupo de control, para cada una de las condiciones a estudiar (irradiancia, tiempo de exposición, y condiciones ambientales). Se realizará un recuento recogiendo el virus en un incitador líquido para tomar muestras en serie y analizar por ensayo en placa. El valor de susceptibilidad de la radiación UV se estimará en función del número de agrupamientos observados en ausencia de radiación, N_0 , y con radiación UV, N_{UV} , para cada valor de dosis, D , según la expresión $Z = \ln(N_0/N_{UV}) / D$. Este valor permitirá cuantificar la eficacia del tratamiento UV.

Resultados esperados:

Mediante este proyecto se desea desarrollar soluciones prácticas, escalables y accesibles para su implementación en espacios públicos (aulas, centros de trabajo, centros hospitalarios etc.), y en recintos cerrados (ascensores, almacenes, estancias de baja ventilación, etc.). Estas técnicas no se plantean como una sustitución de procedimientos de eficacia probada, sino como un refuerzo de éstos.

El impacto esperado es la validación de nuevas estrategias de refuerzo desinfectante que puedan ser incluidas como procedimientos de higienización de espacios y objetos. Dada la esperable necesidad de aumentar las condiciones de asepsia y con el fin de reducir la exposición de la población a agentes patógenos, se considera que las soluciones planteadas pueden mejorar los niveles de protección. A la vez, la utilización masiva de elementos de protección individual por parte de la población va a requerir el acopio y fabricación de muchos equipos de filtrado y protección (por ejemplo, mascarillas). Los resultados de este proyecto pueden indicar la conveniencia de extender el uso de este tipo de equipos tras la conveniente desinfección de los mismos.

Estas soluciones permiten el desarrollo de equipos de iluminación y de desinfección que pueden ser fabricados por industrias locales, aumentando la independencia tecnológica. Estas técnicas de desinfección reforzada pueden ser aplicadas a otros patógenos similares.

Referencias:

- [Bedell2016] Bedell K, Buchaklian AH, Perlman S. "Efficacy of an Automated Multiple Emitter Whole-Room Ultraviolet-C Disinfection System Against Coronaviruses MHV and MERS-CoV". Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2016;37(5):598-9.
- [CCLRI2020] Theory Division, Cleveland Clinic Lerner Research Institute, "UV sterilization of personal protective equipment with idle laboratory biosafety cabinets during the Covid-19 pandemic", MedRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043489>
- [Darnell2004], Darnell M, Subbarao K, Feinstone, S, Taylor D. "Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV", J. of Virological Methods, 2004;121: 85-91.
- [Walker2007] Walker CM, Ko G. Effect of ultraviolet germicidal irradiation on viral aerosols. Environ Sci Technol. 2007;41(15):5460-5.



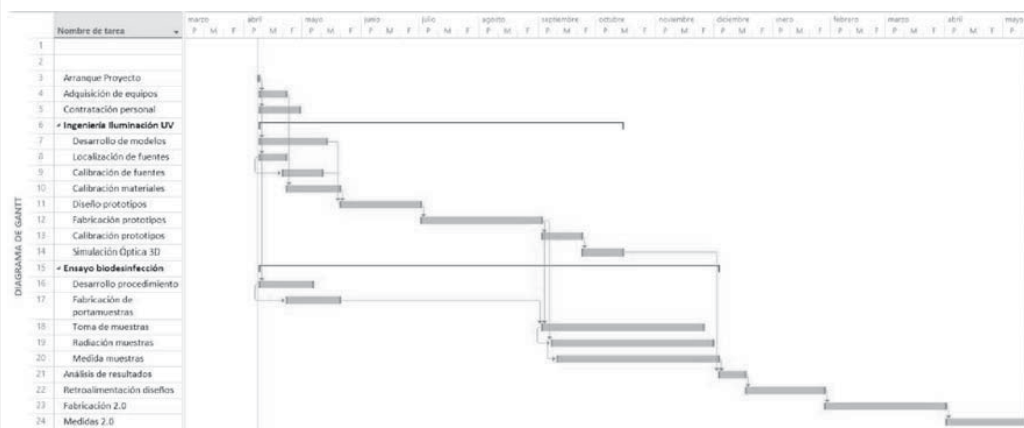
MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Cronograma de actividades y subactividades (12 meses):



ENTIDADES COLABORADORAS (si las hubiera)

- Denominación de la entidad, representante legal e investigador/a principal en la entidad colaboradora.

- Grupo DELFO. Universidad Rey Juan Carlos (Visitación López-Miranda, VR. de Investigación, IP: Beatriz Romero)
- Asociación Nacional de Fabricantes de Luminarias ANFALUM (Alfredo Berges, Director General)
- Empresa LLEDO Iluminación (Teresa Galán, Dirección I+D)
- Empresa Daisalux (José Lens, Director de I+D)
- Empresa Greenlight Solutions SL (Ana Manzanares Ituarte, IP: Ana Manzanares Ituarte)
- Empresa Carandini (Pilar Vázquez, Directora Exportación)
- Empresa Arquimea Research Center (Rubén Criado, Responsable I+D)

PRESUPUESTO SOLICITADO

- Descripción breve del presupuesto en fungible, personal y equipamiento científico.

- Fungible 72000 €: Pequeño material y fungibles de laboratorio de óptica (25000 €). Pequeño material y fungibles de laboratorio de microbiología (47000 €)
- Personal 58000 €: Contratación de personal para el montaje de los equipos y realización de medidas ópticas (9 meses 25000 €), contratación de personal para la realización de cultivos, medida y recuento (12 meses 33000 €)
- Inventariable (37500 €): pequeño material optomecánico (15000 €) y cabezales de medida en UV-C (3000 €). Equipos de desinfección para su adaptación al UV (1500 €). Plataforma robótica (18000 €)
- Otros gastos (22000 €): Uso de sala de evaluación para pruebas de microorganismos de nivel 2 (17000 €). Procesos de desactivación de microorganismos (5000 €)

Total: 189.500 €

(remitir esta plantilla a: covid19@isciii.es)



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

ENTIDAD SOLICITANTE:	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
CIF:	Q2818014I
REPRESENTANTE LEGAL:	MARGARITA SAN ANDRÉS MOYA
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL:	LUIS MIGUEL ORTEGA MORA
DNI:	
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	

TÍTULO DEL PROYECTO

Papel del gato y el perro como reservorios del SARS-CoV-2 en zonas de alta y baja circulación vírica

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

- *Incluir el ámbito de la convocatoria de expresión de interés sobre el que tratará el proyecto.*
- *Describir el impacto esperado.*
- *Indicar si parte de actividades en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad CoVid19.*

La propuesta se encuadra dentro del ámbito "Factores ambientales y sociales de la propagación" de la presente convocatoria y tiene como objetivo investigar **el papel como reservorios del SARS-CoV-2 de las mascotas (gatos y perros) que conviven con sus dueños**. El estudio se realizará en animales de estas dos especies domésticas que acudan a clínicas veterinarias de dos zonas de España que de acuerdo con el estudio de seroprevalencia en la población humana que está realizando el Ministerio de Sanidad tienen un grado diferente de circulación vírica: Madrid y Murcia. Los datos que se obtengan sobre la presencia de anticuerpos específicos, factores de riesgo, presencia del ARN vírico en muestras clínicas y secuencia genómica del virus permitirán obtener una información precisa sobre el papel de estas especies domésticas como reservorios en zonas geográficas con distinta presión de infección.

El grupo solicitante forma parte de la **Red COVID-19 UCM**, que ha estado implicada como laboratorio validado por el ISCIII en la detección de la presencia del virus utilizando la técnica de RT-qPCR en muestras de pacientes de hospitales y de residencias de mayores en la Comunidad de Madrid desde el principio de la pandemia. En paralelo, la red está desarrollando y validando pruebas RT-qPCR propias, otras técnicas alternativas que permitan la detección del ARN (técnica LAMP), y una técnica ELISA, esta última en colaboración con la Universidad de Washington (Seattle, USA).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



RESUMEN DEL PROYECTO (máximo 10 líneas)

El proyecto pretende investigar el papel de las mascotas (gatos y perros) **como reservorios de la infección por el SARS-CoV-2 en zonas de España que están teniendo alta y baja circulación vírica** en la población. El muestreo se realizará sobre un número representativo de gatos y perros que acudan a las clínicas veterinarias colaboradoras en el estudio de ambas zonas geográficas y durante el periodo planificado de estudio. En cada zona y para cada especie doméstica, se determinarán los siguientes parámetros: i) la seroprevalencia (IgG e IgM); ii) los factores de riesgo asociados a la infección; iii) la presencia del ARN vírico (aislamiento del virus); iv) la secuenciación del virus en los casos positivos; y v) determinación de parámetros clínicos y biomarcadores inmunológicos de los casos positivos. Los datos que se obtengan permitirán obtener una información precisa sobre el papel de estas especies domésticas como reservorios.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO Y CRONOGRAMA (máximo 3 páginas)

- Breve descripción de las actividades, métodos y resultados esperados.
- Descripción del cronograma en un periodo de ejecución de 12 meses como máximo.

Antecedentes. La pandemia COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, se mantiene principalmente por la transmisión del virus entre personas (1,2). No obstante, se ha observado que ciertas especies animales se pueden infectar por contacto cercano con humanos infectados. Sin embargo, el conocimiento de la susceptibilidad a la infección de las diferentes especies animales y su papel en la transmisión es muy limitado. En un principio, la detección de la infección en muestras de cerdos, aves, perros y otros animales domésticos dio resultados negativos. Sin embargo, después de la expansión del virus al resto del mundo, la infección se ha notificado a la OIE, principalmente en animales de compañía, donde el contacto con personas infectadas parece ser el modo de contagio. La infección se ha reportado en un criadero de visones (Holanda), un perro (Hong Kong), un tigre y un león de un zoológico (EE.UU.) y siete gatos (Bélgica, Francia, España, Alemania y EE.UU.) (3). Es probable que en estos animales ocurran infecciones leves y asintomáticas, ya que la mayoría no mostraron signos clínicos y solo los visones y alguno de los gatos presentaron signos respiratorios y digestivos. Por su parte, en un estudio reciente realizado en 102 gatos en Wuhan, se detectó la presencia de anticuerpos por ELISA en el 14,7% de las muestras y los gatos que habían estado en contacto con enfermos de COVID-19 tenían títulos más altos que los gatos callejeros (4). Los datos disponibles hasta ahora parecen sugerir que los hurones y los gatos son las especies más susceptibles, mientras que los perros presentan una baja susceptibilidad, y los cerdos, pollos y patos, no son susceptibles (5). Hasta el momento, aunque la información disponible es muy limitada, no hay evidencia de transmisión de SARS-CoV-2 desde las mascotas a las personas, aunque sí se ha demostrado entre gatos (5).

Objetivo. El objetivo de esta propuesta es investigar **el papel como reservorios del SARS-CoV-2 de las mascotas (gatos y perros) que conviven con sus dueños en dos zonas de España con diferente porcentaje de prevalencia en la población humana**. Para su cumplimiento y desarrollo se plantean tres objetivos específicos:

Objetivo 1: Determinación de la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la presencia de anticuerpos séricos específicos frente al SARS-CoV-2 en perros y gatos.

Objetivo 2: Estudio de la eliminación del ARN vírico, aislamiento del SARS-CoV-2 en cultivo celular y secuenciación genómica del ARN vírico en muestras de origen felino y canino.

Objetivo 3: Examen clínico y biomarcadores inmunológicos en los animales positivos.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Actividades y metodología. Las actividades y la metodología se muestran de acuerdo con los objetivos específicos propuestos y se desarrollarán de acuerdo al cronograma adjunto:

- **Objetivo 1:** Determinación de la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la presencia de anticuerpos séricos específicos frente al SARS-CoV-2 en perros y gatos.

Diseño del estudio. La población objeto de estudio serán perros y gatos sanos o enfermos que acudan a las clínicas veterinarias de dos provincias con diferente situación epidemiológica: Madrid, representativa de alta circulación vírica y Murcia, con baja circulación vírica (<https://cnecovid.isciii.es/covid19/>). La inclusión en este estudio implicará la recogida de al menos una muestra de sangre del animal para la determinación de anticuerpos específicos frente al virus y la realización de una encuesta epidemiológica para el análisis de factores de riesgo asociados, que incluirá datos relativos a la mascota y a la unidad familiar donde convive. Para el estudio prospectivo de seroprevalencia y en base a la falta de datos se considerará como prevalencia estimada un valor del 50% y un margen de error del 5%, por lo que el tamaño muestral será de 385 perros y 385 gatos para cada una de las provincias (en base al censo de mascotas de la ciudad de Madrid; programa Winepiscopo 2.0). En Madrid, el grupo de Clínicas Veterinarias Peñagrande participará en el estudio con un total de 7 clínicas y en Murcia, se contará con la colaboración de varias clínicas que colaboran habitualmente con el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia. Para la determinación de los factores de riesgo se utilizará una encuesta estructurada de respuestas simples que será realizada a los propietarios participantes por su veterinario. Antes de iniciar el estudio, el investigador responsable se compromete a solicitar autorización al Comité Ético para la investigación en perros y gatos. Asimismo, se pedirá consentimiento informado a todos los propietarios que decidan participar y se definirán las responsabilidades, compromisos y riesgos de la investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo que dispone la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos y los resultados se utilizarán únicamente con fines científicos.

Recogida de muestras, metodologías y análisis de datos. De todos los animales se recogerán muestras de sangre para estudiar la presencia de anticuerpos específicos mediante una prueba ELISA basada en dos proteínas recombinantes del SARS-CoV-2: "Spike Protein Receptor Binding Domain" (S-RBD) y "Nucleoprotein N-terminal domain" y que han sido desarrolladas en el laboratorio del Dr. Van Voorhis en la Universidad de Washington (Seattle, EE.UU.) y cedidas mediante un MTA al Prof. Luis Ortega Mora del grupo SALUVET-UCM (entidad solicitante). Para la normalización de la prueba se determinará la especificidad de la prueba analizando un banco de sueros obtenidos previos al inicio de la pandemia (al menos 100 sueros de cada especie), cedido por las entidades y donde estarán incluidos animales seropositivos a coronavirus canino o felino. Se calculará la seroprevalencia dividiendo el nº de casos (nº de animales seropositivos) entre el tamaño de la población (nº total de animales muestreados) y se multiplicará por 100. El análisis de los factores de riesgo se determinará a partir de la Odds Ratio (OR) utilizando un análisis univariable y la prueba de Chi-cuadrado. Aquellas variables $P < 0,25$ se incluirán en un modelo de regresión logística multivariable. Se utilizará el paquete estadístico SPSS-22.

- **Objetivo 2:** Estudio de la eliminación del ARN vírico, aislamiento del SARS-CoV-2 en cultivo celular y secuenciación genómica del ARN vírico en muestras de origen felino y canino. Se procederá a la toma de una muestra nasofaríngea de los animales reclutados en la Comunidad de Madrid para la detección del virus. Las muestras serán enviadas para su análisis por RT-qPCR realizada por la Red COVID-19 UCM en muestras de origen humano (12.000 pruebas realizadas). En paralelo se procederá a la validación de la técnica de RT-LAMP recientemente descrita (6) y que ha sido puesta a punto en la red, como alternativa a la RT-qPCR por precisar un equipamiento menos especializado y menor coste. Aquellas muestras positivas serán cultivadas para proceder al aislamiento del virus y posterior secuenciación del ARN vírico.

Toma de muestras nasofaríngeas. Simultáneamente a la toma de muestra de sangre se procederá a la toma de una muestra nasofaríngea del animal para la detección del virus en secreciones. Se utilizarán hisopos estériles y un medio de transporte adecuado para preservar la muestra hasta su análisis. Si la toma de muestra requiere la sedación del animal se llevará a cabo con el consentimiento explícito del dueño.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Detección del ARN vírico. Se utilizarán métodos de RT-qPCR estándar (7). Para ello a partir de las muestras nasofaríngeas se extraerá ARN vírico por métodos automatizados en el KingFisher™ Flex Purification System (Thermo Fisher Scientific) y posteriormente se realizará RT-qPCR utilizando kits comerciales para la detección de SARS-CoV-2 (Genómica-S.A.U, Thermo Fisher Scientific) o alternativamente uno desarrollado recientemente por la Red COVID-19 UCM. La técnica RT-LAMP se llevará a cabo con las condiciones descritas previamente (6).

Aislamiento del virus. Se utilizarán células Vero CCL-81 según el protocolo descrito (8). La suspensión celular será usada directamente para las diluciones de los especímenes clínicos. Se observarán los posibles efectos citopáticos diariamente, en cuyo caso se obtendrán las monocapas celulares para la confirmación por rRT-PCR y posterior secuenciación.

Secuenciación del virus. Se utilizarán los procedimientos de secuenciación del genoma de SARS-CoV-2 recientemente descritos (9), siguiendo las recomendaciones por la empresa Illumina. Para ello, se construirán genotecas a partir de ARN de la muestra, se llevará a cabo un enriquecimiento posterior de secuencias virales mediante sistemas de captura y la secuenciación masiva de las mismas con lecturas de 2x150 pb en la plataforma "MiSeq" (Illumina). Las secuencias obtenidas serán comparadas con las depositadas en la base de datos del NIH (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/sars-cov-2-seqs/>) para determinar las diferencias existentes entre las obtenidas y las existentes, así como, el clado al que pertenecen y definir las variantes detectadas (10).

-Objetivo 3: Examen clínico y biomarcadores inmunológicos de los animales positivos.

Examen clínico. En todos los animales incluidos se obtendrán los datos de la reseña: edad, raza, sexo y castración y hábitat del animal. Además, se llevará a cabo una historia clínica completa, prestando especial atención a signos respiratorios y digestivos y una recogida de datos relativos al entorno del animal en los últimos 3 meses: posible contacto con personas sospechosas o positivas a SARS-CoV-2. Finalmente, se realizará un examen físico completo y detallado.

Biomarcadores inmunológicos. Se analizarán diferentes citoquinas y quimioquinas en muestras de suero seleccionadas: IFN- γ , interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, IL-17A, IL-17C, IL-21, IL-22, IL-23p19, IL-28A (IFN- λ 2), IL-29 (IFN- λ 1), CC-quimioquina ligando 5 (CCL5), CCL16, CCL20, CCL22, CXCL- quimioquina ligando 9 (CXCL9), CXCL10, CXCL11, TNFRSF8/CD30 (miembro de la superfamilia 8 del receptor del factor de necrosis tumoral), el TNFRSF18 (proteína relacionada con el TNFR inducida por glucocorticoides, GITR), IL-6R (receptor de IL-6), IL-6ST, gp130 (transductor de señales de IL-6) y el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1).

Resultados previstos. El presente proyecto propocionará información relevante sobre el papel de las mascotas (gato y perro) como reservorios de la infección por el SARS-CoV-2 en el ámbito doméstico. En caso de detectarse casos positivos, la secuenciación y comparación de los genomas víricos permitirá conocer la población circulante del virus en estos animales y su origen e interconexión con las variantes circulantes en humanos. También se obtendrá información sobre la repercusión clínica de la enfermedad en estas especies domésticas y la identificación de biomarcadores asociados a la infección.

Bibliografía

- 1.Chan et al. (2020), Lancet 395, 514-523.
- 2.Ghinai et al. (2020), Lancet. 395(10230):1137-1144.
- 3.OIE.
<https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/>
- 4.Zhang et al. (2020), BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196>.
- 5.Shi et al. (2020), Science doi: 10.1126/science.abb7015.
- 6.Rabe and Cepko (2020), medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076877>.
- 7.Corman et al. (2020), Euro Surveill. 25(3): 2000045.
- 8.Wei et al. (2020) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 69: 411-5.
- 9.Wu F et al. (2020), Nature 579:265-269.
- 10.Díez-Fuertes et al. (2020), BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.050039>.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



Cronograma

- Tarea 1 (obj.1): *Recogida de muestras y detección de anticuerpos*. Clínicas Vet, Hospitales Vet UCM/UMU, Red COVID-19 UCM (LM Ortega, JM Bautista). Trimestre 1 y 2.
- Tarea 2 (obj.2): *Toma de muestras nasofaríngeas*. Clínicas Vet. Trimestre 1 y 2.
- Tarea 3 (obj.2): *Detección del ARN vírico*. Red COVID-19 UCM (L de Juan, LM Ortega, B. González). Trimestre 1 y 2.
- Tarea 4 (obj.2): *Aislamiento del virus*. Red COVID-19 UCM (L de Juan). Trimestre 1 y 2.
- Tarea 5 (obj.2): *Secuenciación del virus*. Red COVID-19 UCM (JM Bautista, FJ Arroyo, B. González). Trimestre 3 y 4.
- Tarea 6 (obj.3): *Examen clínico*. Clínicas Vet y Hospitales Vet UCM/UMU. Trimestres 1 al 4.
- Tarea 7 (obj.3): *Biomarcadores inmunológicos*. Red COVID-19 UCM (JC Segovia, JM Bautista, B González, JA Escudero). Trimestres 1 y 2

ENTIDADES COLABORADORAS (si las hubiera)

- Denominación de la entidad, representante legal e investigador/a principal en la entidad colaboradora.

Red COVID-19 UCM: Luis Miguel Ortega Mora, José Manuel Bautista Santa Cruz, Bruno González Zorn, José Antonio Escudero Calderón. Lucía de Juan Ferré (VISAVET). Francisco Javier Arroyo Nombela (CAI-Genómica UCM). José Carlos Segovia Sanz (CIEMAT). **Otras empresas y centros de investigación:** ETCU-UCM SALUVET-Innova. Javier Regidor Cerrillo. Clínicas Veterinarias Peñagrande. Alfredo Fernández Álvarez. Hospital Gattos Centro Clínico Felino. Marisa Palmero. Hospital Felino de Madrid. Valentina Aybar. Hospital Clínico Veterinario, Universidad Complutense de Madrid (UCM). Guadalupe Miró Corrales. Laboratorio Interdisciplinar de análisis clínicos, Universidad de Murcia (UMU). José Joaquín Cerón Madrigal.

PRESUPUESTO SOLICITADO

- Descripción breve del presupuesto en fungible, personal y equipamiento científico.

El presupuesto incluye los gastos de fungible y equipamiento científico necesario para su ejecución. En cuanto al fungible del objetivo 1 se incluyen aquellos gastos derivados de reactivos para ELISA (anticuerpos, solución revelado, etc) y toma de muestras, así como, envío de las muestras al laboratorio (54.600 €). El fungible del objetivo 2 cubre los gastos de extracción de RNA, reactivos para el aislamiento en cultivo y la detección del virus por RT-qPCR (700 muestras) y LAMP, así como la secuenciación por Illumina de un volumen estimado de 20 muestras (69.000 €). En cuanto al objetivo 3 se incluyen los gastos para el examen clínico y la determinación de biomarcadores de unos 50 casos (55.000 €). El monto del presupuesto se completa con la adquisición de un extractor automático de RNA con un precio aproximado de 30.000 €. El total presupuestado para el proyecto asciende a 208.600 €. No se incluyen gastos de personal.

(remitir esta plantilla a: covid19@isciii.es)

**PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19****ENTIDAD SOLICITANTE: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID****CIF: Q2818014I****REPRESENTANTE LEGAL: MARGARITA SAN ANDRÉS MOYA**

-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):

-Dirección de correo electrónico:

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: GUADALUPE MIRÓ CORRALES**DNI:**

-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):

-Dirección de correo electrónico:

TÍTULO DEL PROYECTO

Determinación de la infección por SARS-CoV2 en fauna cautiva en parques zoológicos, animales de compañía y animales vagabundos en la Comunidad de Madrid

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

- Incluir el ámbito de la convocatoria de expresión de interés sobre el que tratará el proyecto.

- Describir el impacto esperado.

- Indicar si parte de actividades en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad CoVid19.

Ámbito de la convocatoria:

Factores ambientales y sociales de la propagación", con especial atención a la investigación veterinaria sobre la situación de SARS-CoV-2 en reservorios animales.

Impacto esperado:

Contribuir al diseño, desarrollo e implantación de medidas de salud pública para responder eficazmente a la epidemia en curso de SARS-CoV-2. Este proyecto permitirá determinar la presencia y extensión de la infección por SARS-CoV-2 en animales de compañía y fauna cautiva de núcleos zoológicos. Además se mejorará el conocimiento de la epidemiología de SARS-CoV-2 y definir el papel que puedan jugar los animales en su transmisión. Igualmente, si los hallazgos fuesen positivos contribuirían a: (i) evaluar técnicas diagnósticas para COVID-19 de utilidad en el ámbito veterinario, (ii) definir el manejo (clínico) de los animales infectados por SARS-CoV-2, (iii) establecer planes de vigilancia epidemiológica que incorporasen el estudio de animales salvajes, de compañía y vagabundos.



Todo esto repercutiría en las medidas de salud pública dirigidas a minimizar el impacto de la COVID-19.

RESUMEN (máximo 10 líneas)

A pesar del origen zoonótico de SARS-CoV-2 el papel de los animales de compañía, animales vagabundos y animales salvajes cautivos en zoológicos en la pandemia de COVID-19 es desconocido. Si bien, conforme avanza la pandemia se acumula el número de notificaciones sobre animales infectados por este virus, y estas incluyen animales de compañía como perros y gatos y grandes felinos cautivos; más recientemente se ha descrito la presencia de SARS-CoV-2 en varios ejemplares de una granja de visones en Holanda, especulándose que estos hayan podido infectar a un trabajador de la misma. Alineados con las indicaciones de la World Organisation for Animal Health-OIE, que anima a definir qué papel juegan estos animales en la epidemiología de la COVID-19, proponemos un estudio para determinar la presencia y extensión de la infección por SARS-CoV-2 en animales de compañía y de núcleos zoológicos de la Comunidad de Madrid.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO Y CRONOGRAMA (máximo 3 páginas)

- Breve descripción de las actividades, métodos y resultados esperados.
- Descripción del cronograma en un periodo de ejecución de 12 meses como máximo.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no hay una evidencia sólida que indique que los animales puedan transmitir el SARS-CoV-2 a las personas, ni hay claridad sobre la propagación del mismo entre animales. En algunas circunstancias particulares este ha sido transmitido de personas a cierto tipo de animales. No obstante, el estudio del papel que puedan jugar los animales en la epidemiología de COVID-19, bien como hospedadores intermediarios, fómites, o víctimas de la enfermedad está adquiriendo mayor interés.

Hasta la fecha se ha descrito la infección por SARS-CoV-2 en animales de compañía como perros y gatos y grandes felinos cautivos, asociándose ésta a la transmisión persona-animal, habiéndose descrito estos eventos en un amplio marco geográfico (América, Asia y Europa).

<https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/>

Más recientemente se ha descrito la presencia de SARS-CoV-2 en varios ejemplares de una granja de visones en Holanda, especulándose que estos hayan podido infectar a un trabajador de la misma. <https://promedmail.org/promed-post/?id=7359976>

OMS y OIE abogan por desarrollar un enfoque One Health en las estrategias de reducción de riesgos de transmisión de SARS-CoV-2 en el interfaz humano-animal-medio ambiente:

<https://www.who.int/who-documents-detail/a-coordinated-global-research-roadmap>

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COVID-19/COVID19_21Feb.pdf

En línea con estas recomendaciones planteamos un proyecto que permita determinar la presencia y extensión de la infección por SARS-CoV-2 en animales que tienen estrecho contacto con el hombre.



OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es determinar la presencia y extensión de la infección por SARS-CoV-2 en animales de la Comunidad de Madrid en cuatro contextos en que presentan distinto grado de contacto con el hombre:

- Animales de compañía que reciben cuidado en el Hospital Clínico Veterinario – Universidad Complutense de Madrid.
- Animales de compañía que reciben cuidado en clínicas veterinarias privadas.
- Parques zoológicos: Faunia y Zoo Aquarium de Madrid.
- Centros de protección animal de acogida de animales de la Comunidad de Madrid.

Como objetivo secundario nos planteamos la evaluación y adaptación a sistemas animales de técnicas serológicas y moleculares usadas en el diagnóstico de COVID-19 en humanos, y la generación de un banco de muestras que sea de utilidad en estudios posteriores de desarrollo de diagnósticos y estudios de epidemiología molecular.

METODOLOGÍA

1- Áreas de estudio:

- Hospital Clínico Veterinario – Universidad Complutense de Madrid (HCV) y en especial la consulta de Patología Infecciosa y Parasitaria (de la que es responsable la Investigadora Principal, Guadalupe Miró). Esta consulta recibe un promedio de 10.000 casos al año de animales de compañía (perros, gatos y animales exóticos) y habilita la posibilidad de encuestar a propietarios de mascotas que hayan podido tener contactos previos o incluso la enfermedad de COVID-19.
- Clínicas veterinarias que recibirán una encuesta para identificar animales de familias en las que se haya diagnosticado al menos un caso de COVID-19. Los casos positivos se citarán para participar en el estudio.
- Núcleos zoológicos Faunia y Zoo Aquarium de Madrid, donde se realizará el estudio de animales salvajes cautivos. Estos dos núcleos zoológicos son centros colaboradores del grupo de investigación de la UCM (Epicontrol) con los que hemos llevado a cabo otros proyectos de investigación relacionados con enfermedades de carácter zoonótico.
- Centros integrales de acogida de animales de la Comunidad de Madrid: El equipo de investigación viene desarrollando un plan de vigilancia epidemiológica de zoonosis de los perros y gatos capturados en la vía pública que son utilizados como centinelas de distintas importantes enfermedades transmisibles.

2- Animales de estudio:

- Animales salvajes en cautividad de núcleos zoológicos: grandes felinos, grandes simios y otros primates, cánidos salvajes, lince ibérico, mesocarnívoros (hurón, comadreja, visón), herbívoros.
- Animales domésticos (de compañía): perros y gatos con propietario responsable que acudan al HCV o a clínicas privadas.
- Animales vagabundos: perros y gatos alojados en Centros de Protección Animal de la Comunidad de Madrid.

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

UNIÓN EUROPEA

Instituto
de Salud
Carlos III

El muestreo incluirá solamente mamíferos (asintomáticos y sintomáticos). No hay ninguna asunción a priori para determinar el tamaño muestral, ya que se trata de un estudio exploratorio descriptivo. Pero entre todos los centros colaboradores se planea superar los 2000 animales muestreados. Teniendo en cuenta que los muestreos en núcleos zoológicos serán dependientes de las actividades de cuidado clínico rutinario y que la población de gatos y perros en centros de acogida presentan una elevada tasa de recambio. La inclusión de animales que acuden al HCV o a clínicas se hará de manera prospectiva.

3. Métodos diagnósticos - Detección de la infección por SARS-CoV-2

-- Serología: Como se ha demostrado en investigaciones sobre SARS-CoV y virus Hendra, una prueba serológica adecuada para su uso en diferentes especies sería una herramienta de gran utilidad para determinar el contacto con SARs-CoV-2. Lamentablemente esta prueba no existe en medicina veterinaria. De modo que trabajaremos para adaptar y validar una prueba de ELISA utilizada para detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en humanos.

-- Detección del material genético de SARS-CoV-2: utilizaremos técnicas de RT-PCR dirigidas a las regiones *N*, *S*, *E* y *ORF1ab* de SARS-CoV-2 que sean compatibles con el sistema de Applied Biosystems disponible en la Facultad de Veterinaria de la UCM.

-- Las pruebas diagnósticas a utilizar en este estudio se seleccionarán en base a los resultados de evaluaciones independientes de pruebas comerciales por la Foundation for Innovative New Diagnostics

<https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>

Identificando de entre las pruebas serológicas aquellas que presentan mayor facilidad de adaptación a uso en animales.

-- Toma de muestra: las muestras a analizar serán hisopado nasal y/o orofaríngeo para RT-PCR y sangre obtenida por venopunción para la detección de anticuerpos.

4. Análisis clínico y bioquímico:

Aunque el espectro clínico de la enfermedad para este virus permanece en gran medida indefinido en los animales, los signos clínicos con mayor probabilidad de ser compatibles con la infección por SARS-CoV-2 en animales mamíferos pueden incluir una combinación de lo siguiente: fiebre, tos, distrés respiratorio, letargo, estornudos, descarga oculonasal, vómitos, diarrea.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/animal-testing.html>

Estos signos se registrarán en un cuestionario durante el estudio de los animales por veterinarios especializados en enfermedades infecciosas.

En animales con sintomatología compatible se realizará una analítica completa para valorar impacto orgánico que incluirá: hemograma completo, perfil bioquímico, proteínas de fase aguda (Proteína C reactiva, ferritina), dímero D, urianálisis completo.

Todos los datos se recogerán en una ficha clínica que se cargará en una base de datos diseñada ex profeso para el posterior análisis estadístico.

5. Análisis postmortem:

Si durante el estudio se identifican animales cuya causa de muerte sea compatible o indique sospecha de infección por SARS-Cov-2, se procederá a su necropsia. Las muestras de tejidos fijadas en formol procedentes de la necropsia, se remitirán al Servicio de diagnóstico de animales de zoos, silvestres y de acuario, del HC, donde se tallarán y procesarán siguiendo las prácticas rutinarias del laboratorio de histología del HCV, para posteriormente ser examinadas por un patólogo Diplomado



del ECVP, especializado en especies animales exóticas y salvajes. Se realizará un estudio histopatológico exhaustivo de todas las muestras detallando y clasificando las alteraciones y lesiones.

ÉTICA

El estudio se presentará para su aprobación y evaluación al comité de ética de la Universidad Complutense de Madrid, y será presentado a los responsables de los centros colaboradores solicitando su aprobación antes del inicio de las actividades.

RESULTADOS ESPERADOS

El proyecto permitirá determinar la presencia y extensión de la infección por SARS-CoV-2 en animales de compañía y de núcleos zoológicos de la Comunidad de Madrid. Si los hallazgos son positivos se contribuirá a una mejor comprensión de la epidemiología de la COVID-19 y al diseño, desarrollo e implantación de medidas de salud pública para responder eficazmente a la pandemia en curso.

VIABILIDAD

El grupo Epicontrol de la UCM desarrolla su labor investigadora en líneas de acción encaminadas al estudio de la epidemiología y control de zoonosis, principalmente de las relacionadas con animales de compañía. Este grupo tiene proyectos de colaboración en investigación y vigilancia con los centros colaboradores en esta propuesta: los núcleos zoológicos Faunia y Zoo Aquarium de Madrid, y con los Centros Integrales de Acogida de Animales de la Comunidad de Madrid. Asimismo el grupo dirigido por Guadalupe Miró mantiene una colaboración desde hace tiempo con Israel Cruz, que es miembro del WHO Diagnostics technical Advisory Group y proporcionará asesoraría técnica en este proyecto.

CRONOGRAMA

1er Trimestre: Preparación de protocolos de estudio, aprobación comité de ética, compra de materiales.

2o y 3er Trimestres: Muestreo y análisis del material biológico.

4o Trimestre: Se completa el muestreo, análisis de datos, y preparación de resultados del proyecto para comunicación en conferencias nacionales e internacionales y publicación en revistas científicas.

ENTIDADES COLABORADORAS *(si las hubiera)*

- Denominación de la entidad, representante legal e investigador/a principal en la entidad colaboradora.

UCM - Dpto. Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria: RL: Margarita San Andrés Moya. IP: Guadalupe Miró Corrales

FAUNIA: ZOOS IBERICOS S.A. RL: Agustín López Goya. IP: Lino Pérez de Quadros

ZOO DE MADRID. ZOOS IBÉRICOS S.A. RL: Agustín López Goya. IP: Eva Martínez Nevado



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE VETERINARIOS DE ANIMALES DE COMPAÑÍA. RI e IP: José Ramón Escribano Lucas

ISCIII: Representante legal: Raquel Yotti Alvarez. IP: Israel Cruz Mata, Departamento de Salud Internacional, Escuela Nacional de Sanidad

PRESUPUESTO SOLICITADO

- Descripción breve del presupuesto en fungible, personal y equipamiento científico.

FUNGIBLE (200.000 €): Material para la toma de muestras, técnicas serológicas, kits de extracción RNA y reactivos PCR, test de hematología y bioquímica.

ENVÍO DE MUESTRAS: 3.000 €

PERSONAL (22.000 €): Para el desarrollo de este proyecto de investigación se pretende solicitar un contrato de investigación de un año de duración para un graduado en Veterinaria que colaborará en el trabajo de laboratorio, optimizando las técnicas de diagnóstico molecular e inmunológico para la detección de la infección por SARS-Cov-2 en los animales objeto de estudio.

EQUIPAMIENTO CIENTIFICO (35.000 €): Congelador de -20°C, lector de ELISA y termociclador de apoyo.

DESPLAZAMIENTOS: 2.000

PUBLICACIÓN CIENTIFICA EN OPEN ACCES: 2.000 €

TOTAL: 264.000€



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

ENTIDAD SOLICITANTE:	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
CIF:	Q2818014I
REPRESENTANTE LEGAL:	MARGARITA SAN ANDRÉS MOYA
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL:	MANUEL GÓMEZ DEL MORAL MARTÍN CONSUEGRA/EDUARDO MARTÍNEZ NAVES
DNI:	
-Teléfono móvil (disponibilidad 24/7):	
- Dirección de correo electrónico:	

TÍTULO DEL PROYECTO

SILICIO MESOPOROSO NANOESTRUCTURADO (MSMPs) COMO PLATAFORMA PARA EL DESARROLLO DE UNA VACUNA PARA EL COVID19

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

- Incluir el ámbito de la convocatoria de expresión de interés sobre el que tratará el proyecto.
- Describir el impacto esperado.
- Indicar si parte de actividades en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad CoVid19.

ÁMBITO DE LA CONVOCATORIA: Desarrollo de vacuna frente a COVID19.

IMPACTO ESPERADO: El desarrollo de una vacuna eficaz permitiría la prevención y protección permanente de toda la población frente al COVID19.

Aunque los candidatos vacunales por los que más firmemente se apuesta son virus Sars-Cov-2 atenuados o modificados genéticamente para los que no sería necesario el uso de inmunoestimuladores, se deben estudiar otros candidatos: como péptidos virales (**PepTivator® SARS-CoV-2 Prot**), que podrían ser buenas opciones utilizando el inmunoestimulador adecuado. Las partículas de silicio son endocitadas y procesadas por células presentadoras de antígeno como las células dendríticas, activándolas e induciendo una potente respuesta de células B, pero también, y muy importante en infecciones virales, de células T citotóxicas con memoria específica, que duran años después de la infección viral por SARS-CoV y MERS-CoV, muy por encima de los anticuerpos.

ACTIVIDADES EN MARCHA: actualmente colaboramos para el desarrollo de vacunas utilizando silicio mesoporoso nanoestructurado en: Peste Porcina Africana (Dr. Fernando Rodríguez, CreSA, Barcelona); Vacuna antitumoral anti Ca-10 (INMUNOTEK, Dr. Jose Luis Subiza, CEO), Malaria (Dr. Jose María Bautista UCM) y Dr. Raul Martín Palma en la fabricación de MSMPs (Física aplicada. UAM).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



RESUMEN DEL PROYECTO (máximo 10 líneas)

El silicio mesoporoso nanoestructurado (MSMPs) es un material con un elevado potencial para estimular la inmunidad innata y la respuesta de los linfocitos T y B. Biocompatible, biodegradable, funcionalizable, y al que se le pueden adsorber en sus poros todo tipo de biomoléculas. Es endocitado activamente por células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas (DCs), activandolas y dando lugar a respuestas antígeno específicas. Inicialmente, utilizaríamos las proteínas SarCov-2 disponibles comercialmente (PepTivator® SARS-CoV-2 Prot_M, Prot_N y Prot_S). Aunque podríamos utilizar candidatos de otros grupos: péptidos, proteínas, ácidos nucleicos (p. ej. ARN interferentes), incluso virus completos, que se podrían anclar a los poros de las MSMPs, y después ser endocitadas por DCs. Determinaremos la respuesta inmune "in vitro", fijándonos sobre todo en la activación de linfocitos T citotóxicos, fundamentales para una inmunidad viral a largo plazo.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO Y CRONOGRAMA (máximo 3 páginas)

- Breve descripción de las actividades, métodos y resultados esperados.
- Descripción del cronograma en un periodo de ejecución de 12 meses como máximo.

1.- OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE SILICIO MESOPOROSO (MSMPs).

1.1) Se fabricarán micropartículas mesoporosas nanoestructuradas a partir de obleas de silicio monocristalino mediante el ataque electroquímico en soluciones diluidas basadas en ácido fluorhídrico (HF). Los parámetros de fabricación, tales como la densidad de corriente, iluminación, concentración del electrolito, tipo de silicio (n o p, resistividad), junto con los procesos post-formación permitirán controlar la porosidad, el tamaño de poro y el tipo de estructura generada (columnar, esponjiforme, etc.). Las micropartículas fabricadas se funcionalizarán si es necesario con cargas positivas (grupos NH₂) para obtener una óptima unión de los diferentes tipos de péptidos

1.2) Las micropartículas porosas nanoestructuradas serán funcionalizadas utilizando diversas estrategias, incluyendo la utilización de aminosilanos para la óptima unión de los diferentes péptidos virales. Para ello, se emplearán diversos compuestos químicos que ya han demostrado su efectividad en la funcionalización superficial de compuestos basados en silicio. El proceso de biofuncionalización estará dirigido a la obtención de una estabilización biológica, aumentando de este modo la solubilidad en medios biológicos, se pasivará la superficie de las micropartículas y facilitará la creación de híbridos orgánicos/biológicos creando sitios potenciales para la bioconjugación.

2.- UNIÓN DE PÉPTIDOS (PepTivator SARS-CoV-2 Prot_S, Prot_N, Prot_M) A LAS MSMPs.

PepTivator SARS-CoV-2: cada uno de los cócteles de péptidos virales consta de péptidos de 15 aas que solapan en 11 aas cubriendo toda la longitud de cada una de las proteínas del virus. Uno para la glicoproteína de superficie S (crucial para la unión del virus a la proteína ACE2 de la célula huésped), otro para una fosfoproteína de la nucleocápside (N), que induce una respuesta T, y otro para la glicoproteína M, la más abundante de la envuelta del virus. Todos ellos se unen a los complejos MHC clase I y MHC clase II y, por lo tanto, son adecuados para la estimulación específica de antígeno de las células T CD4 y CD8. 1 umol de cada péptido se disolverá en PBS junto a una cantidad fija de MSMPs (2mg; 10⁷ MSMPs) en agitación a 4°C durante 24h. Se determinará la cantidad de péptidos unida a las MSMPs después de medir el péptido que queda en el SN al centrifugar 10.000G, 10 min. Mediante un espectrofotómetro (Jiménez-Periáñez *et al.*, Dev. Comp Immunol. 2013) o espectrometría de masas.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



3.- GENERACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS DERIVADAS DE MONOCITOS HUMANOS (HMDDCs).

Los monocitos se obtendrán de capas leucocíticas de donantes de sangre sanos (buffy coats, procedentes del centro de transfusiones de la CAM) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll y separación celular magnética con anti-CD14 conjugado microperlas (Miltenyi Biotec). Como las células dendríticas inmaduras son altamente fagocíticas, las usaremos en experimentos de captación de antígeno. Para obtener células dendríticas inmaduras, los monocitos se resuspenderán en placas de cultivo de 24 pocillos a una densidad de 1×10^6 células / ml y cultivadas en RPMI-1640 (Invitrogen), 10% FCS (Harlan Indianapolis, IN) suplementado con 1000U / mL de rhIL-4 y 1000U / mL de rhGM-CSF (ImmunoTools, Friesoythe, Alemania) durante 5 días.

4.- ACTIVACIÓN DE HMDDCs CON PÉPTIDOS FRENTE A SARS-COV-2.

Las HMDDC se incubarán en cultivo con MSMPs solas o precargadas con los diferentes péptidos frente a SARS-COV-2 durante 24 horas a una ratio máxima MSMPs/HMDDCs de 20:1 a la que hemos comprobado que no son tóxicas. También se tratarán con 100 ng / ml de lipopolisacárido LPS (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como control positivo de maduración de HMDDC. Se comparará la maduración/activación de las HMDDCs con los diferentes estímulos mediante citometría de flujo analizando marcadores como: CD80, CD86, HLA-I y HLA-II. Se determinará la producción de citoquinas como IL12, TNF alpha e IL10 en el medio de cultivo.

5.- ENSAYOS DE ACTIVACIÓN IN VITRO DE LINFOCITOS T.

Se determinará la capacidad inmunoestimuladora de las HMDDCs estimuladas antigénicamente como en el apartado anterior para hacer proliferar poblaciones de linfocitos específicas procedentes de leucocitos de sangre (PBMCs) singénicos a las HMDDCs. Es decir, se analizará la capacidad para inducir una respuesta inmune primaria frente a los péptidos SARS-VOC-2, y determinar si esa respuesta mejora con las MSMPs.

5.1.- Se utilizará CFSE junto a marcadores específicos para subpoblaciones de linfocitos: CD4, CD8, CD3 para determinar por citometría de flujo la proliferación de linfocitos a los 5 y 10 días después de estar en cocultivo con las HMDDCs pretratadas previamente con los diferentes estímulos. Se reestimularán "in vitro" con los diferentes péptidos, para determinar su proliferación antígeno específica.

5.2.- Se determinará la producción de citoquinas como IL-2 e IFN gamma intracelularmente, mediante citometría de flujo, utilizando Brefeldina, en diferentes subpoblaciones T (CD4 y CD8).

5.3.- Puesto que la proliferación de subpoblaciones T específicas de antígeno no será muy alta, recurriremos también a ensayos de ELISPOT, más sensibles, para determinar la producción de IFN gamma.

5.4.- Ensayos de citotoxicidad "in vitro" sobre la línea T2 (MHC1 Tap independiente). Se determinará la capacidad de los linfocitos T CD8 expandidos con los péptidos virales con o sin MSMPs para lisar esta línea pretratada con los péptidos virales o péptidos control.

5.5.- La respuesta de linfocitos T citotóxicos dependerá en gran medida de la capacidad de presentación de las moléculas HLA por las que estos están restringidos. Por esta razón se determinará el tipaje HLA de clase I y clase II de los donantes con el fin de determinar la correlación óptima péptido-molécula HLA presentadora en cada donante.

Resultados esperables:

1.1. Se fabricarán MSMPs con poros del tamaño adecuado (alrededor de 10-20nm según nuestra experiencia previa) para introducir los péptidos inmunogénicos SARS-COV-2. Se ajustarán los parámetros de fabricación para optimizar el rendimiento de las micropartículas desarrolladas, de cara a una futura fabricación industrial.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



1.2. Se procederá a la modificación superficial de las micropartículas con cargas positivas o negativas para la adsorción eficiente de los péptidos antigénicos, de acuerdo a las características de estos, determinándose por espectrofotometría, FTIR, o espectrometría de masas su unión a las MSMPs.

1.3. Se determinará la respuesta de linfocitos "in vitro" a los péptidos SARS-COV-2 estudiados, y si la previa adsorción a las MSMPs mejora esta respuesta.

1.4. Se identificarán los péptidos óptimos para ser usados en inmunización de acuerdo a su capacidad de unión a las moléculas HLA y de estimular linfocitos T.

REFERENCIAS:

- 1.-Jiménez-Periañez et al., Dev. Comp. Immunol. 2013
- 2.-Nguyen T.L. et al., Advanced. Materials. 2019
- 3.-Mahony D. et al., Plos One. 2015
- 4.-Enjuanes L et al., Adv Virus Res, 2016.
- 5.-Yang et al., Clin. Immunol. 2006
- 6.-Channappanavar et al., J. Virol 2014

CRONOGRAMA (12 MESES):

PRIMER CUATRIMESTRE:

- 1.- OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE SILICIO MESOPOROSO (MSMPs).
- 2.- UNIÓN DE PÉPTIDOS (PepTivator SARS-CoV-2 Prot_S, Prot N, Prot M) A LAS MSMPs.

PRIMER CUATRIMESTRE (4º MES), SEGUNDO CUATRIMESTRE:

- 3.-GENERACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS DERIVADAS DE MONOCITOS HUMANOS (HMDDCs).
- 4.- ACTIVACIÓN DE HMDDCs CON PÉPTIDOS FRENTE A SARS-COV-2.

SEGUNDO (6º, 7º Y 8º MES) Y TERCER CUATRIMESTRE

- 5.- ENSAYOS DE ACTIVACIÓN IN VITRO DE LINFOCITOS T.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



UNIÓN EUROPEA



ENTIDADES COLABORADORAS (si las hubiera)

- Denominación de la entidad, representante legal e investigador/a principal en la entidad colaboradora.

UAM- IP Raúl J. Martín Palma. Procesamiento de obleas de Si y obtención de micropartículas mesoporosas de silicio nanoestructurado

PRESUPUESTO SOLICITADO

- Descripción breve del presupuesto en fungible, personal y equipamiento científico.

CONTRATACIÓN DE INVESTIGADOR PREDOCTORAL: 25.000 €

FUNGIBLE: OBLEAS DE SILICIO PARA SÍNTESIS DE MSMPs: 6.000 €

REACTIVOS DE LABORATORIO: Péptidos, medios de cultivo, factores de crecimiento, anticuerpos...
15.000 €

SERVICIOS DE CARACTERIZACIÓN: Espectrometría de masas, FITR, Microscopía: 5.000 €

TOTAL: 51.000 €

(remitir esta plantilla a: covid19@isciii.es)

(03/57/21)

