

ANEXO N°8

FORMULARIO DE POSTULACIÓN FIC-R 2023

I. IDENTIFICACIÓN PROYECTO

NOMBRE PROYECTO¹	Validación de kit de PCR para elegir tratamiento de H.pylori
DURACIÓN	36 meses
MONTO SOLICITADO FIC (M\$)	250.000

LÍNEA A LA QUE POSTULA

SECTOR	EJE	Selección
Eje 1: Agroindustria y alimentación avanzada	Alimentos funcionales	
	Alimentación saludable	
	Embalajes y envases inteligentes y sustentables	
	Agricultura 4.0	
Eje 2: Región Sustentable y Resiliente	Gestión de Riesgos	
	Gestión Energética	
	Gestión Hídrica y Medio Ambiente	
Eje 3: Turismo de intereses especiales	Turismo de Montaña	
	Ecosistema Digital de Información Turística	
	Turismo Enológico	
Eje 4: Biosalud	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Prevalentes	
	Prevención, Diagnóstico y Control del Cáncer	X
Eje 5: Otras iniciativas	Innovación pública	
	Innovación social	

¹ Máximo 60 caracteres

II. IDENTIFICACIÓN DEL POSTULANTE

ENTIDAD POSTULANTE	Universidad Católica del Maule
REPRESENTANTE LEGAL	Claudio Rojas Miño
NOMBRE DIRECTOR PROYECTO	Ramón Pérez Castro
NOMBRE FORMULADOR	Ramón Pérez Castro
MAIL FORMULADOR	rperez@ucm.cl

III. JUSTIFICACIÓN

RESUMEN EJECUTIVO²	<p>Más del 80% de la población chilena está infectada por la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> (Hp), la cual es causante de úlceras y es el principal factor de riesgo de cáncer gástrico. Su erradicación constituye una de las estrategias más costo-efectivas para prevenir el cáncer gástrico a nivel mundial. La detección de infección por Hp se realiza en los hospitales mediante una endoscopia digestiva y su tratamiento incluye el uso de antibióticos. Sin embargo, la eficacia del tratamiento ha disminuido a nivel mundial, lo cual es particularmente grave en territorios con alta tasa de infección por esta bacteria, como es la Región del Maule. El principal factor de fracaso en la terapia erradicación de Hp es la presencia de cepas resistentes al antibiótico claritromicina. Considerando esta problemática, mediante un proyecto FIC regional ya finalizado (40.001.205-0), nuestro grupo desarrolló un examen de PCR que identifica las mutaciones que confieren resistencia a claritromicina en Hp. Adicionalmente, los componentes necesarios para realizar este ensayo fueron empaquetados en formato de prototipo de KIT de PCR MÚLTIPLE que presentó buen rendimiento en las pruebas de laboratorio. Considerando estos antecedentes, el objetivo principal de esta propuesta es: "Desarrollar la validación clínica de KIT de PCR múltiple para determinar resistencia a Claritromicina en la bacteria carcinogénica <i>Helicobacter pylori</i>"; mientras que los objetivos específicos son:</p>
--------------------------------------	---

² Problemática, objetivos, productos, resultados, beneficiarios, monto, plazo de ejecución, territorio a intervenir. Máximo una página.

	<p>OE1: Desarrollar una evaluación clínica preliminar del kit mediante comparación con método de referencia (secuenciación) en muestras prospectivas</p> <p>OE2: Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.</p> <p>OE3: Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit</p> <p>En el proceso de validación participarán laboratorios de diagnóstico de otras instituciones y se compararán los resultados de la aplicación del kit en muestras de biopsias de pacientes, con los resultados obtenidos mediante métodos de referencia (secuenciación), para avanzar hacia el diseño final del kit en formato comercial, y la transferencia del mismo. Entre los productos obtenidos destacan el KIT validado clínicamente, 200 pacientes del Maule a los que se le aplicará el test, un nuevo cepario de Hp regional y una Plataforma genómica del Maule para analizar la resistencia a diversos antibióticos en <i>H.pylori</i>. De esta manera desde el Maule se habrá desarrollado y validado un KIT de PCR MÚLTIPLE que responde a una necesidad nacional y permite facilitar la prevención del desarrollo de cáncer gástrico en la población infectada por Hp.</p>
--	--

RESUMEN PRESUPUESTARIO (en miles de pesos)

Ítem	Fondos FIC (M\$)	% del aporte FIC	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Gastos de Administración	12.500	5	0	0	12.500
Gastos de Ejecución	169.500	67,8	3.000	39.112	211.612
Gastos de Inversión	68.000	27,2	37.000	0	105.000
TOTAL (M\$)	250.000	100	40.000	39.112	329.112

ASOCIADOS

Con sede en la región

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto

DIVISIÓN DE FOMENTO E INDUSTRIA

Universidad de Talca	70.885.500-6	Carlos Torres	(71)220 0200	catorres@utalca.cl	13.001.148-9	Calle Raúl Silva Henríquez 1141	Especialistas en genética de bacterias
----------------------	--------------	---------------	--------------	--------------------	--------------	---------------------------------	--

Sin sede en la región

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto
Universidad de Concepción	81.494.400-K	M. Andrea Rodríguez T.	(41)220 4000	andrea@udec.cl	9.028.031-7	Víctor Lamas 1290, Concepción	Especialistas para plataforma genómica para bacterias
Universidad de Atacama	71236700-8	Fernando Herrera	(52)225 5000	fernando.herrera@uda.cl	13.650.221-2	Copayapu 485, Copiapó	Validación clínica del kit en Copiapó

Internacionales

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto
-	-	-	-	-	-	-	-

BENEFICIARIOS³	<p>Beneficiarios Directos:</p> <p>Se estima que en el Maule hay aproximadamente 840.000 personas infectadas por <i>Helicobacter pylori</i> (Hp). Para cuantificar este dato se</p>
----------------------------------	--

³ Cuantifique y describa los beneficiarios finales directos e indirectos del proyecto, identificándolos por sexo

	<p>consideró la población estimada en la Región del Maule en 1.044.950 habitantes (censo 2017) y la prevalencia de infección por Hp a nivel Nacional de un 80%. Conociendo que al menos 20% de las personas infectadas en forma persistente desarrollarán alguna de las patologías relacionadas con Hp, implica que, 170.000 personas tienen probabilidad de desarrollar patologías gastroduodenales asociadas a Hp.</p> <p>Estas personas necesitarían en algún momento tratamiento de erradicación. De contar con este sistema de detección de resistencia a antibióticos en Hp, estas 170.000 personas (ambos sexos) serían beneficiadas con un tratamiento eficaz, aumentando la probabilidad de éxito de la terapia.</p> <p>- Lo/as pacientes afiliados al sistema público de Salud (FONASA) que acuden anualmente a los servicios de Endoscopia digestiva de los Hospitales Provinciales de Talca, Curicó y Linares, cuyo número aproximado es de 3700 (1850 para cada sexo).</p> <p>Estos pacientes podrán contar con un KIT de PCR MÚLTIPLE para diagnosticar la resistencia al tratamiento convencional representando no sólo un ahorro en términos económicos para el sistema de salud, sino que también contribuiría a elevar la calidad de vida de estas personas.</p> <p>Otros beneficiarios directos</p> <ul style="list-style-type: none"> • El Servicio de Salud del Maule a través de los ahorros asociados al costo de atención y tratamiento fracasado. • El uso de este kit en un futuro puede ser extensible al resto del país por lo que consideramos que los beneficiarios INDIRECTOS corresponderían a aproximadamente a 10.000.000 (5.000.000 de cada sexo aproximadamente) de habitantes infectados con Hp a nivel Nacional (datos cuantificados siguiendo el mismo esquema utilizado para los datos regionales, pero utilizando los datos globales a nivel de país).
<p>PROBLEMÁTICA/BRECHA ABORDADA</p>	<p>Diversos estudios estiman que más del 80% de la población chilena está infectada por la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> (Hp). Esta bacteria es considerada el principal factor etiológico para el desarrollo de cáncer gástrico, estimándose que alrededor del 90% de los casos de este tipo de cáncer a nivel mundial son atribuidos a la infección por Hp. Por lo que su erradicación (tratamiento de eliminación) en etapas</p>

tempranas de la vida, constituye una de las **estrategias más costo-efectivas para prevenir el cáncer gástrico a nivel mundial**^{1,2}.

Falla en terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*.

El tratamiento para la infección de esta bacteria está cubierto por las garantías explícitas de salud (GES) en nuestro país. Sin embargo, el principal fracaso en la erradicación de Hp está asociado a la resistencia a los antibióticos. Si no es posible erradicar a Hp debido a esta resistencia, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico permanece. Por lo tanto, el diagnóstico oportuno de la infección y **posterior elección de un tratamiento eficaz, constituyen la principal herramienta para la prevención de cáncer gástrico en nuestra población.**

En Chile y a nivel mundial, la principal causa del fallo en la erradicación de esta bacteria, se debe a la resistencia que presentan algunas cepas de Hp ante el antibiótico CLARITROMICINA, el cual es uno de los principales fármacos del esquema de tratamiento en Chile. Según los resultados obtenidos en el proyecto FIC Maule 40.001.205-0, previamente ejecutado por nuestro grupo, la prevalencia de la resistencia a claritromicina en Maule es mayor al 30%, por lo que este porcentaje de los pacientes no recibirán un tratamiento eficaz. Esta situación no sólo representa un gran problema en el ámbito clínico, sino también conlleva un gasto ineficiente de recursos del sistema de salud, ya que, según la superintendencia de salud, el costo del tratamiento de erradicación de Hp asciende a \$17.95..

Los mecanismos asociados a esta resistencia se deben en su mayoría, a mutaciones puntuales presentes en el genoma de la bacteria Hp, las cuales impiden que la claritromicina pueda actuar sobre el ribosoma de las bacterias, su blanco terapéutico³⁻⁵.

Se ha reportado que el 80% de los casos de resistencia a claritromicina de Hp, se deben a las mutaciones presentes en las posiciones 2142 y 2143 del genoma bacteriano (también descritas como 2146 y 2147 en algunas publicaciones) específicamente, en el gen 23s ARNr. Por tanto, **la detección de la presencia de estas mutaciones** en las cepas que infectan a cada paciente, es una de las principales estrategias para poder indicar un tratamiento personalizado y eficaz. Sin embargo, este tipo de ensayos no se encuentra implementado en el sistema público de salud de nuestro país, a pesar de que en la actualidad existen ensayos comerciales para este propósito en países desarrollados alrededor del mundo⁶.

Considerando estos antecedentes, mediante un proyecto FIC de la región del Maule ya finalizado (Transferencia examen innovador para facilitar erradicación de *H.pylori*, 40.001.205-0) nuestro grupo **desarrolló un ensayo de laboratorio (Laboratory developed test**

	<p>LDT), el cual es capaz de determinar la presencia de las principales mutaciones que confieren resistencia a claritromicina en Hp y así dirigir la elección de tratamiento para cada paciente. Posteriormente, durante el mismo proyecto, se avanzó en la madurez de la tecnología para desarrollar un ensayo del tipo IVD (In vitro Diagnostic product⁷) en formato de prototipo de KIT de PCR múltiple. Este prototipo presentó buen rendimiento a nivel de laboratorio durante su etapa de desarrollo y posterior evaluación analítica al compararlo con métodos estándar de referencia como las pruebas de sensibilidad a antibióticos en cepas aisladas desde pacientes del Maule, lo que constituyó el principal producto de ese proyecto FIC.</p> <p>Sin embargo, para poder avanzar a los siguientes estados de madurez de esta tecnología (Technology Readiness Levels; TRL, por sus siglas en inglés) y facilitar su transferencia siguiendo estándares internacionales, se requiere realizar un proceso de validación clínica del mismo. Esta evaluación debe contemplar una primera etapa de evaluación clínica preliminar la cual permite establecer los parámetros necesarios para, en una segunda etapa, ejecutar una validación clínica multicéntrica. Esta propuesta aborda esta problemática, estableciendo una metodología que permita realizar una validación clínica del kit desarrollado, y permitir avanzar desde su actual estado de madurez (TRL6) a un estado que facilite su transferencia hacia la población.</p>
<p>ESTADO DEL ARTE⁴</p>	<p>Diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Existen varios métodos de diagnóstico de Hp, los cuales se pueden clasificar en métodos invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos incluyen la endoscopia con toma de biopsias y la prueba de ureasa rápida. Los métodos no invasivos incluyen pruebas serológicas, pruebas de antígeno en heces, la prueba del aliento con urea marcada con carbono-13 (13C-UBT) y pruebas moleculares como PCR realizado desde muestras de heces.</p> <p>La endoscopia con toma de biopsias es considerada el "estándar de oro" para el diagnóstico de la infección por Hp. Permite la visualización directa de la mucosa gástrica y la toma de muestras para análisis histológico y cultivo bacteriano. La prueba de ureasa rápida es otra opción invasiva que se realiza durante la endoscopia. Consiste en la detección de la enzima ureasa producida por Hp en una muestra de biopsia y es la prueba que se utiliza como ensayo de diagnóstico en Chile durante el procedimiento de endoscopia digestiva⁸. Estas muestras de biopsia a su vez, pueden ser utilizadas para aislar Hp y realizar pruebas moleculares para diagnosticar mutaciones que confieren propiedades específicas de estas bacterias, como es el</p>

⁴ Describa el estado actual de la tecnología a nivel mundial, además de la base con la cual cuenta la institución

caso de la resistencia al tratamiento de erradicación mediante el uso de antibióticos (claritromicina).

Resistencia a claritromicina en *Helicobacter pylori*

Como se señaló anteriormente, el tratamiento de primera línea recomendado en los protocolos GES para la erradicación de Hp, es una triple terapia estándar, que considera la combinación de dos antibióticos; claritromicina (Cla) y amoxicilina (Amx) más un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol). Sin embargo, existen varios estudios que muestran que la eficacia de este esquema tradicional, ha disminuido de manera progresiva en muchas partes del mundo, incluido Chile.

Entre las causas del descenso de la eficacia de la terapia, el de mayor relevancia es la resistencia a claritromicina y se recomienda que en estos países donde la tasa de resistencia supere el 27%, se utilicen ensayos de susceptibilidad, para verificar si la bacteria que infecta al paciente presenta resistencia al antibiótico, antes de indicar la terapia^{1,9}.

Las principales formas de resistencia a claritromicina en cepas de Hp se asocian a mutaciones presentes en los genes que codifican para los sistemas de bombas de eflujo de fármacos, la proteína ribosomal L22, el factor de iniciación de la traducción IF-2 y principalmente a mutaciones puntuales en el gen del 23S ARNr. **Estas últimas, representan más del 90% de la resistencia a claritromicina y se encuentra ubicadas en la posición 2142 y 2143 de la región peptidil transferasa del dominio V de este gen**^{1,9}.

Métodos de detección de resistencia a antibiótico en *Helicobacter pylori*

El estándar de oro para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos son los métodos fenotípicos, es decir, las pruebas de dilución en agar, que requieren el cultivo de los organismos y son demorados y laboriosos y requieren de infraestructura especializada, y personal calificado para su ejecución. **Por lo tanto, existe una necesidad considerable de métodos independientes del cultivo bacteriano para predecir la resistencia a los antibióticos** y facilitar la erradicación de Hp⁸.

Existen varios métodos para detectar la resistencia a antibióticos en bacterias como Hp. Los métodos fenotípicos incluyen la difusión en disco, la dilución en serie y el E-test. Estos métodos evalúan el crecimiento bacteriano en presencia de diferentes concentraciones de antibióticos. Por otro lado, los métodos genéticos moleculares **detectan mutaciones específicas en los genes que confieren resistencia a los antibióticos y son más rápidos, automatizables y precisos en comparación con los métodos fenotípicos anteriormente mencionados**¹⁰.

El método PCR-RFLP se basa en la amplificación de regiones específicas del genoma y el posterior corte selectivo de los productos de PCR mediante endonucleasas de restricción que reconocen los sitios de la mutación. Por otra parte, la secuenciación por Sanger, permite determinar la secuencia completa de un gen. Este método es útil para identificar mutaciones puntuales en los genes de resistencia de Hp, ya que permite comparar la secuencia obtenida de la bacteria con una secuencia de referencia. Sin embargo, este método es más lento y costoso en comparación con otros métodos moleculares más avanzados. La hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) se utiliza para detectar la resistencia a antibióticos de Hp en muestras de biopsia (provenientes de endoscopia). Sin embargo, para obtener los resultados se requiere del uso de microscopía de fluorescencia, técnica que es demandante en tiempo y profesionales calificados⁶. La secuenciación de nueva generación (NGS) es una técnica más avanzada que permite secuenciar millones de fragmentos de ADN simultáneamente. Este método es altamente sensible y puede detectar no solo mutaciones puntuales, sino también cambios en la estructura genómica de Hp que pueden estar asociados con la resistencia a antibióticos. NGS es una técnica más rápida y eficiente en comparación con la secuenciación de Sanger, y ha revolucionado el campo de la genómica y la detección de resistencia a antibióticos, sin embargo, es mucho más costosa y los resultados son difíciles de interpretar por lo que se requiere de plataformas bioinformáticas específicas y profesionales bioinformáticos para su análisis. Finalmente, la técnica de PCR en tiempo real, permite amplificar y detectar de manera cuantitativa el ADN de las bacterias. Este método utiliza partidores específicos para amplificar regiones del genoma de interés en los genes asociados a la resistencia, y por medio de sondas fluorescentes se puede detectar la presencia de mutaciones específicas en esos genes. Esta técnica es rápida, precisa y puede detectar múltiples mutaciones asociadas a resistencia a antibióticos en una sola reacción, por lo que se considera que es el mejor método en la actualidad para determinar la resistencia a antibióticos en Hp^{6,11,12}.

Validación de ensayos de diagnóstico de resistencia a antibiótico en *Helicobacter pylori*

Existen dos tipos de ensayos de diagnóstico de laboratorio. Los “**Laboratory Developed Test**” (LDT) son ensayos generalmente desarrollados por laboratorios académicos o de investigación y se utilizan para pruebas que no están disponibles comercialmente o para adaptar pruebas comerciales ya existentes con el propósito de ser utilizadas de manera interna. Un segundo tipo de ensayos son los denominados “**In-vitro Diagnostic**” (IVD) los cuales son desarrollados y fabricados por instituciones de innovación para su uso en

diagnóstico clínico. La validación de los ensayos IVD es necesaria para garantizar su rendimiento y calidad antes de su uso comercial. El proceso de validación de los ensayos de PCR en tiempo real para la detección de la resistencia a antibiótico de Hp, debiese contemplar una etapa de “Verificación analítica”, durante el cual se puede estandarizar el método de extracción de ADN, estimar la sensibilidad y especificidad analítica, y la eficiencia de la reacción de PCR, entre otros parámetros.

Finalmente se debe realizar la “validación clínica” del ensayo diagnóstico. Este proceso incluye una primera etapa de **“validación clínica inicial”**: En esta etapa se evalúa el rendimiento del ensayo **utilizando muestras clínicas reales**. Se comparan los resultados del ensayo con un estándar de referencia o con otros métodos de diagnóstico establecidos para determinar la concordancia y precisión del ensayo. La prueba definitiva de la idoneidad de un ensayo es su exitosa integración en otros laboratorios clínicos, a través de una evaluación **“clínica multicéntrica”**, donde otros laboratorios interesados en participar de la validación puedan ejecutar el ensayo para comparar los resultados entre ellos y en relación con un estándar de referencia (secuenciación del genoma de las bacterias Hp). Esto también proporcionará datos adicionales sobre la reproducibilidad y robustez del ensayo ^{7,13}.

KIT de PCR múltiple desarrollado por proyecto FIC Maule 40.001.205-0

La Universidad Católica del Maule, a través de su Centro Oncológico, en colaboración con diversas instituciones de salud públicas y privadas y gracias al financiamiento del Gobierno regional del Maule, abordó la necesidad de desarrollar un sistema de diagnóstico que permitiera determinar las principales mutaciones asociadas a la resistencia a claritromicina en Hp. Inicialmente la iniciativa buscaba el desarrollo de un protocolo que pudiese ser utilizado y transferido a instituciones de diagnóstico para facilitar la elección del tratamiento de erradicación de Hp. Sin embargo, los resultados obtenidos permitieron el alcanzar mayores estados de madurez de la tecnología comprometida, por lo que se desarrolló un prototipo de KIT de PCR múltiple en base a sondas de ADN fluorescente, que permite discriminar de manera simultánea (PCR Múltiple) la presencia de mutaciones en las posiciones 2142 y 2143 del gen del 23S del ARNr de Hp, las cuales son las responsables de la mayoría de los casos de resistencia al antibiótico claritromicina.

La evaluación analítica del KIT de PCR múltiple fue realizada utilizando cepas de Hp aisladas desde biopsias de pacientes de la región del Maule y utilizando como referencia, oligos sintéticos de ADN que presentaban las mutaciones o la secuencia de referencia (Wild type), asociadas a resistencia y sensibilidad respectivamente.

	<p>Posteriormente, las cepas de Hp fueron secuenciadas por el método de Sanger y adicionalmente, fueron sometidas a pruebas de susceptibilidad a claritromicina, para poder comparar el resultado de ambos métodos, con los obtenidos mediante el prototipo de KIT de PCR múltiple.</p> <p>En 36 muestras analizadas durante el proyecto FIC precedente, el KIT de PCR múltiple presentó un 100% de especificidad y sensibilidad analíticas al comparar los resultados obtenidos por secuenciación. Estos resultados demuestran que, a escala de laboratorio, el KIT es capaz de determinar la presencia de las mutaciones de interés para el cual fue desarrollado.</p>
--	--

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL	Desarrollar la validación clínica de KIT de PCR múltiple para determinar resistencia a Claritromicina en la bacteria carcinogénica <i>Helicobacter pylori</i> .
OBJETIVOS ESPECIFICOS	<p>OE1: Desarrollar una evaluación clínica preliminar del kit mediante comparación con método de referencia (secuenciación) en muestras prospectivas</p> <p>OE2: Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.</p> <p>OE3: Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit</p>
METODOLOGÍA⁵	<p>OE1. Desarrollar una evaluación clínica preliminar del KIT de PCR múltiple mediante comparación con método de referencia (secuenciación) en muestras prospectivas</p> <p>Actividad 1. <u>Manufactura del KIT de PCR múltiple prototipo</u> Para poder realizar las distintas etapas de validación, se solicitará la manufactura de unidades del kit prototipo al proveedor externo que realizó este proceso en el proyecto FIC precedente. Este proceso incluye la compra y preparación de todos los componentes del KIT.</p> <p>Actividad 2: <u>Evaluación del KIT de PCR múltiple en validación, utilizando muestras clínicas prospectivas</u> Prevía aprobación por parte del Comité de ética de la UCM para la ejecución de este proyecto, mediante la firma de un consentimiento</p>

⁵ Debe ser desarrollada por cada uno de los objetivos específicos planteados, indicando claramente las actividades y los recursos asociados para su desarrollo (profesionales que intervienen, equipamiento necesario, etc.)

informado, se invitará a participar a pacientes que se realicen endoscopias en el Hospital Regional de Talca (HRT), con el propósito de que donen un fragmento de biopsia resultante de la endoscopia a la que son sometidos como parte de su diagnóstico clínico como pacientes del hospital (Profesional gestión de muestras clínicas y Dr. Araya).

Un fragmento de esa biopsia será derivado al laboratorio Clínico del HRT para que en ese laboratorio se realice una extracción del ADN de la bacteria y posteriormente una reacción de PCR utilizando el KIT de PCR múltiple prototipo. Un segundo fragmento de cada biopsia será llevado al laboratorio de Investigaciones Biomédicas (Profesional gestión de muestras clínicas contratada/o por el proyecto), donde será utilizado como muestra para la reacción de PCR de confirmación, utilizando el KIT de PCR múltiple prototipo, con el fin de comparar los resultados obtenidos entre ambos laboratorios (Dra. Landeros; Dr. Ramón Pérez y Profesional gestión de muestras clínicas contratada/o por el proyecto). Adicionalmente, a partir de ese fragmento, se realizará un cultivo microbiológico (Ileana González) para poder aislar la cepa de Hp presente en esa muestra, la cual será criopreservada en el cepario del laboratorio (Bioquímica Maria Romero).

- Equipamiento nuevo utilizado en esta actividad: Equipo para automatización de procesos de laboratorio (preparación de reacciones de PCR) , Equipo para seguimiento de cultivo de células (cultivo), tanque de Nitrógeno líquido (criopreservación), termociclador QuantStudio 5 real-time (reacción de PCR) y tanque de CO₂ (cultivo)

Actividad 3. Comparación de resultados del KIT de PCR múltiple prototipo con los obtenidos mediante métodos de referencia (secuenciación del genoma de las cepas aisladas) mediante desarrollo de Plataforma genómica del Maule para la resistencia a antibióticos en *H.pylori*

A partir de las cepas de Hp cultivadas, se realizará una extracción de ADN (María Romero, Dra. Landeros) el cual será utilizado para secuenciar el genoma de las cepas de Hp mediante servicio de secuenciación externa (gestión realizada por Profesional gestión de muestras clínicas contratada/o por el proyecto). Posteriormente, mediante el desarrollo y utilización de una plataforma genómica de resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori* (Dr. Arenas, UTAL; Dr. Alexis Salas, UdeC y Profesional para gestión de datos genómicos contratado por el proyecto) se realizará una anotación de genes AMR (antimicrobial resistance) en Hp mediante un protocolo de tres etapas: Predicción y reconocimiento de regiones codificantes; anotación general de genes; selección de genes AMR, las que han

sido estandarizadas e incluidas en un pipeline de python para la automatización del proceso.

La predicción de regiones codificantes será realizada con PRODIGAL¹⁴ asistida a través del anotador de bacterias PROKKA (ya que ha demostrado generar menos falsos positivos y mayor precisión en la predicción). Estas regiones codificantes a su vez serán anotadas con 2 anotadores EggNOGmapper y PROKKA (Seemann, T. 2014) que aportan la información de nombre de gen, proteína, familia, dominios funcionales y referencias bibliográficas.

Finalmente, para la selección de genes, se utilizará la base de datos de AMRfinderplus, generando un archivo de referencias cruzadas de los genes objetivo para los otros dos anotadores seleccionando y generando un output con los genes AMR de interés en *Helicobacter pylori*.¹⁵⁻¹⁷

Gracias a esta plataforma, se podrá comparar los resultados obtenidos mediante ambos métodos, confirmar la sensibilidad y especificidad clínica del KIT de PCR múltiple y contar con un sistema que permita identificar los mecanismos de resistencia a diversos antibióticos en Hp que es están relevantes para los pacientes de la región del Maule.

Para estas tres actividades se estima la utilización de al menos 100 muestras de biopsia.

Actividad 4. Análisis de resultados de evaluación clínica preliminar y diseño de validación clínica multicéntrica

Los resultados obtenidos serán utilizados por el/la “profesional coordinador de proceso de validación clínica contratada por el proyecto (se propone a Bioquímica Paulina Santibañez, cv adjunto en postulación) quien realizará una Gestión de Riesgo del uso del test un estándar internacional. Según los resultados obtenidos, se evaluará si se utiliza la norma ISO 14.971, indicada para realizar la gestión de riesgos de un dispositivo médico tipo IVD. Finalmente, en base a la estimación del riesgo de uso del test, se confirmará muestreo que se utilizará en la siguiente etapa de validación clínica siguiendo protocolos CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute)

OE2: Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.

Actividad 5: Validación en el Hospital Regional de Talca y en el Laboratorio de Biología Molecular y Genómica de la Universidad de Atacama.

Esta fase será ejecutada según las directrices del plan de muestreo y el protocolo CLSI, definidos en las fases anteriores. En esta etapa participarán al menos dos laboratorios de diagnóstico externos; el

	<p>Hospital Regional de Talca, y el Laboratorio de Biología Molecular y Genómica de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Atacama (Dr. Cesar Echeverría), el cual ha desarrollado el diagnóstico molecular microbiológico para diagnosticar SARS-CoV-2 a toda la región de atacama durante la pandemia de COVID. En ambos laboratorios se utilizará el kit prototipo (como se describió para la actividad 2) para determinar la presencia de las mutaciones que confieren resistencia a claritromicina en Hp. Para corroborar los resultados obtenidos, las mismas muestras analizadas mediante el uso del kit serán utilizadas para amplificar la región peptidil transferasa del dominio V del gen 23S ARNr por PCR convencional para ser secuenciado posteriormente mediante el método de SANGER (servicio externo). Los resultados obtenidos serán analizados por la pprofesional coordinadora del proceso de validación clínica contratada por el proyecto.</p> <p>OE3: Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit.</p> <p>Actividad 6. <u>Establecimiento del diseño final y proceso de transferencia del KIT de PCR múltiple validado</u></p> <p>Gracias a los resultados obtenidos, se identificará si es necesario realizar ajustes al prototipo del kit para posteriormente determinar el diseño comercial del KIT de PCR múltiple validado.</p> <p>Finalmente, la Oficina de Transferencia y Licenciamiento de la UCM determinará los mecanismos de protección y transferencia de tecnología para que este kit pueda estar disponible para instituciones de diagnóstico.</p>
<p>ANÁLISIS DE ACCIONES DE MITIGACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL</p>	<p>Con el fin de mitigar el posible impacto ambiental que pudiese ocasionar la ejecución del proyecto debido a la utilización de muestras humanas, microbiológicas y reactivos químicos, todos los procedimientos realizados seguirán los lineamientos del “Manual de Normas de Bioseguridad y Riesgos Asociados” utilizado para la investigación de proyectos de la agencia nacional de investigación y desarrollo de Chile ¹⁸. Adicionalmente, antes de su ejecución, el proyecto será sometido al Comité de ética Científica de la UCM y al comité de bioseguridad de la UCM.</p>
<p>ANÁLISIS DE EXTERNALIDADES</p>	<p>Externalidades Positivas: Entre las externalidades positivas, destaca la implementación de nuevo equipamiento y capacidades en el Centro Oncológico de la UCM, que permitirá desarrollar nuevos sistemas de diagnóstico. Del mismo modo, estará implementando nuevas capacidades asociadas al proceso de validación clínica de las tecnologías diagnósticas para oncología y microbiología en la región.</p>

	<p>Externalidades Negativas: Al identificar las externalidades negativas, se destaca que los resultados obtenidos condicionarán la decisión de tratamiento que se ofrece a los pacientes, por lo que el sistema de salud tendrá que adecuarse a esos nuevos requerimientos en tratamiento. Sin embargo, la presencia de tratamientos alternativos de segunda línea para la erradicación de Hp ya financiados y disponibles en el sistema de salud pública, facilitarán la flexibilidad de elección de tratamiento luego de los resultados obtenidos por el uso del kit.</p>
--	--

V. PRODUCTOS Y RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE PRODUCTOS	Producto	Descripción	Medio de verificación
	KIT validado	KIT validado en ambiente relevante clínico y disponible para transferencia	Informe de resultados de proceso de validación realizado durante el proyecto
	Pacientes beneficiados	200 Pacientes del Maule a los cuales se les aplicó el KIT durante su validación clínica	Resultados para cada Paciente.
	Nuevo Cepario de <i>H. pylori</i> de muestras de pacientes de la región del maule que cuenta información de genes de resistencia a antibióticos	100 Cepas aisladas, criopreservadas y almacenadas, de las cuales se cuenta con información genómica para determinar la resistencia a diversos antibióticos en el Centro Oncológico.	Listado de Cepas y el resultado de los análisis de secuenciación de cada una de ellas
	Diseño comercial del KIT validado	Diseño a nivel comercial del KIT ya validado	KIT validado en formato físico
	Plataforma genómica del Maule para la resistencia a antibióticos en <i>H.pylori</i>	Plataforma bioinformática para el análisis de resistencia de <i>H.pylori</i> , ante distintos antibióticos en pacientes del	Acceso a plataforma desde página del Centro Oncológico de la UCM

	Maule, gracias a los datos obtenidos mediante secuenciación de cepas del maule		
DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS			
	Resultado	Descripción	Medio de verificación
	Protocolo de transferencia tecnológica	Protocolo determinado para la transferencia tecnológica del kit validado	Protocolo de contrato de transferencia tecnológica impreso
	Estadísticas del Maule, para la resistencia a claritromicina y otros antibióticos en <i>H.pylori</i>	Caracterización de los perfiles de resistencia a antibióticos relevantes en cepas de Hp aisladas desde pacientes del Maule que permita sugerir futuros tratamientos	Base de datos con información genómica de las cepas aisladas
	Kit utilizado en instituciones de salud para pacientes del Maule	Utilización del kit validado, por laboratorios de diagnóstico de instituciones de salud	Lista de resultados de aplicación del kit
	Kit validado, divulgado a nivel nacional	Kit desarrollado en el Maule y ya validado, divulgado mediante plan comunicacional nacional	Informe de plan comunicacional

VI. SEGUIMIENTO:

Indicadores de Proceso	Descripción	Línea Base	Meta	Forma de calculo	Período de medición	Medio de Verificación
Cualitativos	Evaluación de satisfacción uso y rendimiento del kit: Por medio de encuesta a usuarios del kit, se determinará el grado de satisfacción por su aplicabilidad y rendimiento	No hay	1	Encuesta realizada luego de la evaluación preliminar	Primeros 18 meses	Resultado de encuesta de usuario
Cuantitativos	KITS prototipo manufacturados para realizar proceso de validación.	1	20	Kits manufacturados	Primeros 12 meses	Evidencia fotográfica de kits disponibles.
	Muestras a las que se le aplicó el kit durante el proceso de evaluación preliminar	0	100	Numero de Muestras a las que se aplicó PCR	Primeros 18 meses	Resultado de la aplicación del KIT
	Cepas incorporadas al nuevo Cepario de <i>H. pylori</i> aisladas desde muestras de pacientes de la región del maule que cuenta información de genes de resistencia a antibióticos	0	100	Muestras criopreservadas	Primeros 18 meses	Lista de cepas
	Resultados de secuenciación de cepas disponible en la Plataforma genómica del Maule para la resistencia a antibióticos en <i>H.pylori</i>	0	100	Información genómica de cada cepa incorporada a plataforma	Mes 24	Lista de cepas incorporadas
	Laboratorios de diagnóstico incorporados en validación clínica	0	2	Centros analizando muestras mediante el kit	Mes 24	Lista de cepas analizadas por cada laboratorio

Indicadores de resultados	Descripción	Línea Base	Meta	Forma de calculo	Período de medición	Medio de Verificación
Cualitativos	Grado de satisfacción de laboratorios participantes de la validación clínica	No hay	70%	Promedio del porcentaje satisfacción obtenida en encuesta respondida por encargado de centros de diagnóstico participantes	30	Resultado de encuesta
Cuantitativos	Pacientes beneficiados a los que se le analizó la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a claritromicina en Hp	36	336	Numero de muestras analizadas durante el proyecto	Mes 30	Lista de resultados obtenidos
	Cepas de Hp del Maule analizadas en la plataforma del proyecto para caracterizar genes de AMR	0	100	Cepas analizadas	Meses 24	Lista de cepas disponibles

VII. ANÁLISIS DE MERCADO

**ANÁLISIS
POTENCIAL DE
MERCADO**

El mercado potencial, para esta metodología lo compone la población infectada con Hp a nivel Regional y Nacional. Para los efectos de calcular el mercado potencial en este acápite utilizamos los datos Nacionales, teniendo en cuenta la posibilidad de extensión al sistema nacional de Salud.

En Chile, estudios indican que la prevalencia de la infección de Hp es del orden del 80% es decir, 10 millones de personas se encuentran infectadas. El problema es aún más grave, si se sabe que más del 20% de las personas infectadas en forma persistente desarrollarán alguna de las patologías relacionadas con Hp, lo que implica que al menos 1,8 millones de chilenos tienen probabilidad de desarrollar patologías gastroduodenales asociadas a Hp.

El segmento objetivo correspondería a la población que concurre al médico gastroenterólogo porque presenta síntomas de dispepsia o alguna molestia gastroduodenal. Como parte del procedimiento diagnóstico clínico el médico ordena el desarrollo de una endoscopia digestiva alta. El procedimiento permite obtener la biopsia gástrica la cual se utiliza como materia prima para sistema de detección.

El método utilizado para cuantificar este segmento, fue determinar el número de pacientes que solicitan el servicio de atención médica por padecer alguna patología gastroduodenal (cantidad de prestaciones de gastroenterología que se efectúan al año) y de estos el porcentaje a las que se le solicita examen de endoscopia digestiva alta.

Los supuestos económicos para la cuantificación fueron considerados teniendo en cuenta que el comportamiento patológico de quienes se encuentran afiliados al sistema público chileno, FONASA, es representativo de la población chilena.

La carga asistencial de los pacientes institucionales con síntomas de dispepsia asciende a 368.024 consultas anuales. Si se estima que en un 20% de las prestaciones de gastroenterología se solicita el examen de endoscopia digestiva alta, se puede determinar que el mercado objetivo estaría limitado a un total de 51.523 personas a nivel nacional.

En Santiago existe un servicio para la determinación de las mismas mutaciones analizadas por el kit en validación, sin embargo, el ensayo ofertado se basa en la secuenciación, demora 10 días hábiles y las muestras deben ser enviadas a Santiago en condiciones apropiadas ya que no es un kit IVD de libre utilización, sino un “Laboratory Developed Test” (LDT) (<https://appsinfex.ucchristus.cl/Sinfex/docs/view/2c1f56d1c26848dfa74385c52f5c054f>).

Actualmente en la región no está disponible un sistema que permita evaluar la resistencia de Hp a claritromicina. Como ya se ha señalado, existen reportes de sistemas o métodos diseñados para este propósito a nivel mundial. Sin embargo, estos presentan algunas desventajas comparativas en relación al kit en validación ya que este se basa en un PCR múltiple, rápido y fácil de desarrollar considerando la infraestructura para diagnóstico molecular que existe hoy en Chile gracias a la Pandemia de COVID-19

<p>PROPUESTA DE VALOR</p>	<p>Como se ha señalado, el tratamiento para erradicar Hp está cubierto por el plan AUGE-GES e incluye principalmente el uso de antibióticos. Sin embargo, la resistencia de Hp al antibiótico claritromicina representa el principal riesgo de fracaso en la terapia, a pesar de que el paciente reciba el tratamiento estipulado. Por tanto, se hace imprescindible contar con sistemas de diagnóstico que permitan detectar la resistencia a antibióticos en Hp, para que el equipo médico tratante pueda decidir qué régimen de antibióticos podría ser más efectivo para ese paciente, aumentando de esta forma la probabilidad de éxito en la erradicación de la bacteria, y por consiguiente, disminuir la probabilidad del desarrollo de cáncer gástrico a largo plazo. El kit de PCR múltiple en estado de prototipo desarrollado mediante el proyecto FIC “Transferencia examen innovador para facilitar erradicación de <i>H.pylori</i>, 40.001.205-0” abordó esa necesidad, permitiendo contar con un examen que presenta un buen rendimiento en pruebas de laboratorio. Debe ser "Mediante la propuesta de este nuevo proyecto FIC, se diseñarán y ejecutarán los procedimientos necesarios para poder realizar una evaluación clínica del mismo, para que el kit pueda avanzar a estados superiores de madurez tecnológica y alcance estándares internacionales para su transferencia final.</p> <p>La metodología planteada considera una evaluación clínica preliminar que permitirá corroborar la sensibilidad y especificidad obtenidos en el proyecto precedente, pero considerando un gran número de muestras obtenidas desde pacientes del Maule y comparando los resultados obtenidos para cada muestra al utilizar el KIT, con los obtenidos al secuenciar y analizar el genoma de la cepa de HP presente en esa muestra. Este procedimiento, también permitirá contar con una “Plataforma genómica del Maule para la resistencia a antibióticos en <i>H.pylori</i>” que permitirá conocer los mecanismos de resistencia a antibióticos distintos a Claritromicina, por lo que se podrá determinar los mejores esquemas de tratamiento de erradicación de las cepas de Hp circulantes en la región del Maule.</p> <p>Finalmente, mediante una etapa de evaluación clínica multicéntrica, se podrá evaluar el rendimiento del kit en distintos centros de diagnóstico a nivel nacional (HRT y Laboratorio de diagnóstico de la Universidad de Atacama), respondiendo a los estándares y lineamientos internacionales para este propósito. Durante esta evaluación se compararán los resultados entre laboratorios y se corroborarán los resultados mediante secuenciación por método de Sanger, el cual permitirá determinar la presencia o ausencia de las mutaciones analizadas de manera acotada.</p> <p>Con toda la información generada en este proyecto, así como la de las fases previas correspondientes al diseño del test, se recopilará en un archivo de diseño el cual contendrá toda la información del proceso de investigación, diseño y desarrollo del test. Esto con el propósito de contar con la documentación necesaria para futuras consultas, tramitación de potenciales registros sanitarios nacionales o internacionales, o acreditación bajo normas internacionales del tipo ISO.</p>

	De esta manera desde el Maule se habrá desarrollado y validado un KIT de PCR MÚLTIPLE que responde a una necesidad nacional y permite facilitar la prevención del desarrollo de cáncer gástrico en la población infectada por Hp.						
ESCALABILIDAD DE LA INICIATIVA	Debido a que ya se cuenta con un proveedor (grupo SIBI) que manufactura el kit según nuestras especificaciones y requerimientos, el mismo proveedor podrá ser utilizado para la posterior fabricación a escala comercial. Debido a sus características, al igual que otros kits de PCR, el KIT de PCR MÚLTIPLE desarrollado, puede ser manufacturado en formato de 50, 100 ó más reacciones, por lo que la escalabilidad final no representa un problema, considerando a su vez que los reactivos constituyentes son utilizados en pequeños volúmenes (microlitros). Por lo que podrá ser desarrollado gran escala para que compañías interesadas puedan ofertarlo a laboratorios de diagnóstico molecular adscritos a instituciones de salud donde se desarrollen endoscopías digestivas.						
MODELO DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA	<div>Modelo de negocios propuesto</div> <table><tr><td><div>• Asociaciones clave</div><div></div></td><td><div>• Actividades clave</div><div><ul style="list-style-type: none">• Desarrollar una evaluación clínica del kit mediante comparación con método de referencia (secuenciación) .• Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.• Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit</div><div>• Recursos clave</div><div><ul style="list-style-type: none">• Laboratorios clínicos UCM y de universidades asociadas.• Infraestructural del HRT</div></td><td><div>• Propuestas de valor</div><div><p>La propuesta busca desarrollar la validación en entorno clínico de un kit de PCR múltiple para determinar la resistencia a Claritromicina en la bacteria carcinogénica <i>Helicobacter pylori</i> además se pretende generar un manual de procedimientos para su aplicación en paciente de la región del Maule.</p></div></td></tr><tr><td colspan="3"><div>• Estructura de costos</div><div><ul style="list-style-type: none">• Adquisición de equipamientos e insumos.• Capital humano especializado.</div></td></tr></table>	<div>• Asociaciones clave</div> <div></div>	<div>• Actividades clave</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Desarrollar una evaluación clínica del kit mediante comparación con método de referencia (secuenciación) .• Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.• Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit</div> <div>• Recursos clave</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Laboratorios clínicos UCM y de universidades asociadas.• Infraestructural del HRT</div>	<div>• Propuestas de valor</div> <div><p>La propuesta busca desarrollar la validación en entorno clínico de un kit de PCR múltiple para determinar la resistencia a Claritromicina en la bacteria carcinogénica <i>Helicobacter pylori</i> además se pretende generar un manual de procedimientos para su aplicación en paciente de la región del Maule.</p></div>	<div>• Estructura de costos</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Adquisición de equipamientos e insumos.• Capital humano especializado.</div>		
<div>• Asociaciones clave</div> <div></div>	<div>• Actividades clave</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Desarrollar una evaluación clínica del kit mediante comparación con método de referencia (secuenciación) .• Desarrollar una evaluación clínica multicéntrica para evaluar el rendimiento del kit en entornos clínicos.• Establecer el proceso requerido para la transferencia tecnológica del kit</div> <div>• Recursos clave</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Laboratorios clínicos UCM y de universidades asociadas.• Infraestructural del HRT</div>	<div>• Propuestas de valor</div> <div><p>La propuesta busca desarrollar la validación en entorno clínico de un kit de PCR múltiple para determinar la resistencia a Claritromicina en la bacteria carcinogénica <i>Helicobacter pylori</i> además se pretende generar un manual de procedimientos para su aplicación en paciente de la región del Maule.</p></div>					
<div>• Estructura de costos</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Adquisición de equipamientos e insumos.• Capital humano especializado.</div>							

• **Relación con clientes**

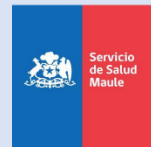
Directa con la comunidad por medio de equipos médicos (Oncólogos y médicos tratantes), empresas privadas del área de la salud y con apoyo de la OTL de la UCM.

• **Canales**

- Publicaciones en revistas científicas.
- Prensa escrita.
- Conferencias y seminarios.

• **Segmento de mercado**

- Pacientes región del Maule (Aproximadamente 840.000 ya diagnosticados).
- Hospital Regional de Talca.
- Hospital de Curicó.
- Hospital de Linares.
- Clínica UCM.



HOSPITAL DE LINARES

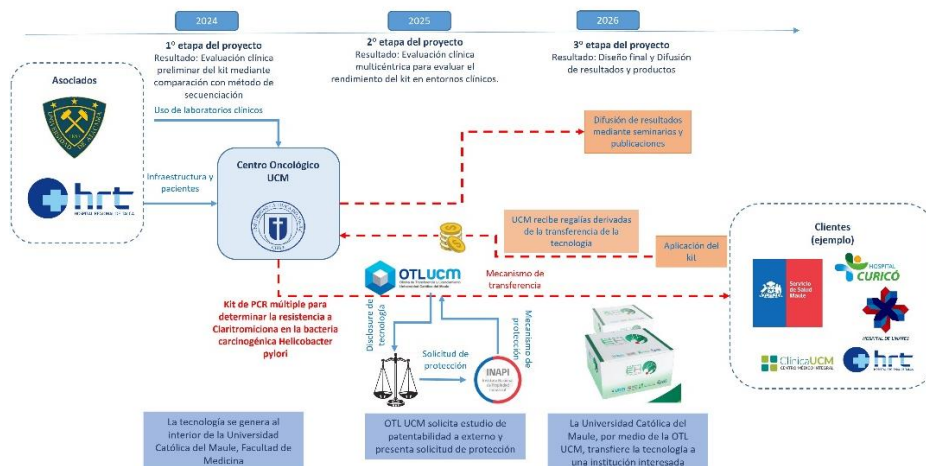


• **Fuente de Ingresos**

- Contratos de transferencia tecnológica con empresas interesadas en el Kit de detección.
- Convenios con fundaciones y organizaciones de salud del Maule y Prestación privada



Modelo de transferencia propuesto



PLAN DE DIFUSIÓN

Nombre actividad difusión	Descripción	Medio de verificación
Plan Comunicacional	El plan comunicacional contemplará el diseño de una estrategia de difusión en medios regionales y nacionales, considerando cápsulas audiovisuales y notas de prensa para medios físicos y digitales	Video del proyecto e informe de evidencias comunicacionales
Página web del kit	De manera continua se generará información a la pagina web desarrollada por el proyecto, alojada en la url del Centro Oncológico de la UCM.	Actualizaciones presentes en la pagina web
Publicaciones científicas	Mediante la publicación de los resultados del proyecto se difundirá a nivel mundial los alcances e impacto del mismo	Publicación
Participación en evento nacional	Evento nacional para presentar los alcances y/o resultados del proyecto	Libro de resúmenes del evento
Participación en evento internacional	Evento internacional para presentar los alcances y/o resultados del proyecto	Libro de resúmenes del evento
Lanzamiento del proyecto	Evento donde participarán autoridades y especialistas regionales y Nacionales para dar a conocer los objetivos y alcances del proyecto	Informe comunicacional
Evento de cierre del proyecto	Evento donde participarán autoridades y especialistas regionales y Nacionales para dar a conocer los resultados e impactos del proyecto	Informe comunicacional

CARTA GANTT

[illegible]

GASTOS DE ADMINISTRACIÓN

ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Personal administrativo para gestión y procesos administrativos	Encargado/a de gestión administrativa del proyecto	30	Meses	12.500	-	-	12.500
TOTAL (M\$)				12.500			12.500

GASTOS DE EJECUCIÓN

ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Contratación de personal para la ejecución	Profesional coordinador de validación clínica	24	Meses	9.600	0	0	9.600
	Profesional gestión de muestras clínicas	30	Meses	33.000	0	0	33.000
	Profesional para gestión de datos genómicos	12	Meses	8.026	0	0	8.026
	Director de Proyecto, Dr. Ramón Pérez	36	Meses	0	0	14.400	14.400
	Dra. Natalia Landeros	36	Meses	0	0	6.912	6.912
	Maria Romero	36	Meses	0	0	6.912	6.912
	Dr. Armando Rojas	36	Meses	0	0	1.440	1.440
	Dr. Hernán Araya	37	Meses	0	0	1.296	1.296

DIVISIÓN DE FOMENTO E INDUSTRIA

	Dr. Cesar Echeverria, Universidad de Atacama	14	Meses	0	0	1.832	1.832
	Dr. Alexis Salas, Universidad de Concepción	20	Meses	0	0	1.000	1.000
	Dr. Mauricio Arenas, Universidad de Talca	10	Meses	0	0	1.000	1.000
	Ileana González	24	Meses	0	0	4.320	4.320
Difusión y Transferencia	Plan comunicacional: Plan comunicacional de aparición en medios para difusión nacional y regional del kit.	1	CANTIDAD	5.000	0	0	5.000
	Página web del kit: Mantenimiento página web del proyecto.	1	CANTIDAD	2.000	0	0	2.000
	Publicaciones científicas: Gastos de publicación para dar a conocer resultados del proyecto	1	CANTIDAD	2.500	0	0	2.500
	Participación en evento nacional: Evento nacional para presentar los alcances y/o resultados del proyecto	1	CANTIDAD	1.000	0	0	1.000
	Participación en evento internacional: Evento internacional para presentar los alcances y/o resultados del proyecto	1	CANTIDAD	4.000	0	0	4.000
	Lanzamiento del proyecto	1	CANTIDAD	2.500	0	0	2.500
	Evento de cierre del proyecto	1	CANTIDAD	2.500	0	0	2.500
Gastos generales de ejecución	Insumos de laboratorio: Reactivos y elementos químicos y para biología molecular y microbiología. Insumos de laboratorio microbiológico y de biología molecular. Material fungible	1	CANTIDAD	35.874	3000	0	38.874

DIVISIÓN DE FOMENTO E INDUSTRIA

	de laboratorio. Elementos de protección personal. Kits de PCR.						
	Servicio de secuenciación y análisis de muestras: Gastos de servicios de secuenciación y análisis de muestras	1	CANTIDAD	55.000	0	0	55.000
	Envío de muestras: Gastos de envío de muestras para servicio de secuenciación	10	PAQUETES	1000	0	0	1.000
	Gastos asociados a reuniones: Servicios de alimentación en reuniones con asociados e interesadas en kit o su validación y licenciamiento	6	CANTIDAD	1500	0	0	1.500
	Viáticos y traslado: Gastos de movilización y viáticos para reuniones y toma de muestras	1	CANTIDAD	3.000	0	0	3.000
	Contratación de servicios: Gastos asociados a diseño comercial y transferencia del kit	1	CANTIDAD	3.000	0	0	3.000
TOTAL (M\$)				169.500	3.000	39.112	211.612

GASTOS DE INVERSIÓN

ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Equipamiento	Equipo para automatización de procesos de laboratorio, (HAMILTON ROBOTICS, Microlab)	1	Equipo	47000			47000

DIVISIÓN DE FOMENTO E INDUSTRIA

	Equipo para seguimiento de cultivo de células (CytoSMART™ Lux3 FL)	1	Equipo	15000			15000
	Tanque almacenamiento de muestras en frio (CRYOJRW)	1	Equipo	5000			5000
	QuantStudio 5 real-time PCR (termociclador)	1	Equipo		37000		37000
	Tanque de CO2	1	Equipo	1000			1000
TOTAL (M\$)				68000	37000	0	105000

DECLARACIÓN

Postula con criterio de genero

SI (x)

NO ()

1. Malfertheiner, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* **71**, 1724–1762 (2022).
2. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. *IARC Working Group Reports*, No.8 (2014). doi:10.3748/wjg.v20.i19.5660.
3. Ministerio de Salud. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter Pylori* en el paciente con úlcera péptica. *Serie guías clínicas, Chile* 3–43 (2013).
4. Li, Y. *et al.* Genotyping *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and virulence-associated genes in patients with gastric cancer in Wenzhou, China. *Arab Journal of Gastroenterology* **22**, 267–271 (2021).
5. Arenas, A. *et al.* High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and meta-analysis. *Sci Rep* **9**, (2019).
6. Medakina, I. *et al.* *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 24 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms24119433> (2023).
7. Smith, M. Validating Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) Assays. in *Encyclopedia of Virology: Volume 1-5, Fourth Edition* vols 1–5 35–44 (Elsevier, 2020).
8. Bordin, D. S., Voynovan, I. N., Andreev, D. N. & Maev, I. V. Current *helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458> (2021).
9. Sholeh, M. *et al.* The prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* **11**, (2023).
10. Chahuán A., J., Pizarro R., M., Díaz P., L. A., Villalón F., A. & Riquelme P., A. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Gastroenterología Latinoamericana* **31**, 98–106 (2020).

11. Bénéjat, L., Ducournau, A., Lehours, P. & Mégraud, F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter* **23**, (2018).
12. Lehours, P., Siffré, E. & Mégraud, F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. *BMC Gastroenterol* **11**, 112 (2011).
13. Burd, E. M. Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 23 550–576 Preprint at <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-09> (2010).
14. Hyatt, D. *et al.* *Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification*. <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/11/119> (2010).
15. Feldgarden, M. *et al.* Using the NCBI AMRFinder Tool to Determine Antimicrobial Resistance Genotype-Phenotype 1 Correlations Within a Collection of NARMS Isolates 2. doi:10.1101/550707.
16. Huerta-Cepas, J. *et al.* Fast genome-wide functional annotation through orthology assignment by eggNOG-mapper. *Mol Biol Evol* **34**, 2115–2122 (2017).
17. Seemann, T. Prokka: Rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics* **30**, 2068–2069 (2014).
18. Leisewitz, A. *et al.* *MANUAL DE NORMAS DE BIOSEGURIDAD Y RIESGOS ASOCIADOS*. (2018).
19. Malfertheiner, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* **61**, 646–664 (2012).