

CONVENIO ESPECÍFICO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Entre la UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA, en adelante "UNC", representada en este acto por el Sr. Rector, Mgter. **Jhon BORETTO**, con domicilio en Av. Haya de la Torre s/n, Pabellón Argentina, 2º Piso, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina, por una parte, y **Eduardo Rafael CUVERTINO**, CUIT N° 20119733554 en adelante "EL DESTINATARIO", con domicilio en calle Paraná N.º 533, 2º piso, Dpto. A, ciudad de Córdoba, Provincia de Córdoba, por la otra parte, y en conjunto LAS PARTES, acuerdan en celebrar el presente convenio, el cual se sujetará a las siguientes cláusulas y condiciones:

PRIMERA: En el marco de la RHCS-2023-1603-E-UNC-REC, LAS PARTES reconocen la necesidad de desarrollar una estrecha colaboración entre ellas, para propender a la generación de conocimiento con la finalidad de obtener tecnologías relevantes y desarrollar los recursos aplicables por lo que dirigen sus esfuerzos a la concreción de un proyecto de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), beneficiario de la asignación dineraria del Fondo para la Innovación Tecnológica y Social (FITS) al proyecto adjudicatario dirigido por el Dr. Juan Pablo Nicola, cuyo título es: "DESARROLLO DE UNA FIRMA MOLECULAR ASISTIDA POR APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES".

SEGUNDA: El proyecto aludido en la cláusula PRIMERA, que se adjunta como Anexo I integrante del presente convenio, fue aprobado para la adjudicación de Aportes no reembolsables y estipendio unitario mensual por la Secretaría de Innovación y Vinculación Tecnológica, mediante la RESOL-2025-121-E-UNC-SSITVT#SECYT.

TERCERA: CONTRIBUCIÓN DE LA UNC. Los docentes investigadores de la UNC, integrantes del proyecto financiado, según lo establecido en las cláusulas PRIMERA y SEGUNDA, se comprometen a la realización de las actividades explicitadas en el proyecto detallado en el Anexo I, y a aportar exclusivamente los recursos comprometidos en el proyecto.

CUARTA: CONTRIBUCIÓN DEL DESTINATARIO DEL PROYECTO. El DESTINATARIO se compromete a la realización de las distintas actividades explicitadas en el proyecto detallado en el Anexo 1, aportando para ello recursos financieros y materiales propios, incluidos los recursos humanos (o sus respectivos reemplazos), comprometidos en el proyecto. En ningún caso los recursos humanos que pudiera aportar el destinatario del proyecto generarán relación jurídica, laboral ni remunerativa alguna con la UNC.

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD. LAS PARTES acuerdan que los resultados técnicos obtenidos en el marco del presente convenio serán confidenciales y su difusión quedará supeditada a la autorización expresa de la otra parte.

SEXTA: PROPIEDAD INTELECTUAL. 6.1. Conocimientos Previos de las Partes. LAS PARTES acuerdan que cada una de ellas será propietaria de sus conocimientos previos, de su know-how y/u otros resultados, protegidos o no, sea que estos hayan sido obtenidos con anterioridad a la firma de este convenio, o desarrollados o adquiridos con independencia de las tareas previstas en el presente. 6.2. Resultados de la Investigación. LAS PARTES entienden que de la realización, desarrollo y cumplimiento, total o parcial, de las tareas de investigación y desarrollo conjuntas, objeto del presente CONVENIO, podrían derivarse nuevos conocimientos, descubrimientos, marcas, inventos, mejoras, productos, procesos, informaciones, creaciones, innovaciones o resultados de cualquier tipo, que podrán ser o no protegibles por marcas, patentes, modelos de utilidad, modelos o diseños industriales, derechos de autor, derechos de obtentor, información confidencial, secreto comercial o know-how, o cualquier otro derecho de propiedad intelectual y/o industrial -de aquí en adelante denominados "RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN". Si los trabajos efectuados en el presente convenio

generasen "RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN" protegibles bajo alguna forma de tutela de propiedad intelectual, las PARTES se comprometen a suscribir un convenio específico en el cual se deberán acordar las medidas o acciones necesarias para el resguardo de la propiedad de los resultados alcanzados y determinar la distribución de los eventuales beneficios obtenidos entre LAS PARTES y entre los autores de dichos resultados.

6.3. Análisis de Tutela. LAS PARTES se comprometen a efectuar los estudios de potencial de protección de las marcas, conocimientos y/o desarrollos que se realicen en el marco del proyecto a través de la Oficina de Propiedad Intelectual (OPI) de la UNC. En aquellos casos en que la gestión y tramitación de la protección de marcas, conocimientos y/o desarrollos sea efectuada por un tercero se deberán determinar los términos mediante un acuerdo específico entre LAS PARTES.

SÉPTIMA: PUBLICACIÓN Y TRANSFERENCIA DE RESULTADOS. Una vez concluidas las etapas del proyecto detalladas en el Anexo 1 y, para el caso que no resultaren marcas y/o descubrimientos protegibles bajo alguna forma de tutela de propiedad intelectual, LAS PARTES podrán hacer uso de los resultados del proyecto. Los integrantes del proyecto, una vez concluido, también podrán publicar libremente los resultados, siempre en el caso que se decida la no protección o registración de los potenciales desarrollos o invenciones, a través de trabajos científicos y/o tecnológicos en publicaciones especializadas.

OCTAVA: VIGENCIA DEL CONVENIO. La vigencia del presente convenio será de un (1) año contado a partir de la fecha de su firma. Al finalizar ese plazo, el convenio quedará automáticamente extinguido, salvo que las partes acuerden por escrito una prórroga antes de su vencimiento.

NOVENA: RESOLUCIÓN. Si alguna de LAS PARTES no cumpliera con las obligaciones asumidas en el presente convenio, será intimada fehacientemente por la otra parte por un plazo de quince (15) días corridos, para que cumpla con las obligaciones a su cargo. Vencido el plazo de intimación, la parte cumplidora podrá resolver el convenio en forma inmediata mediante notificación escrita, sin perjuicio de las acciones por daños y perjuicios contra la parte incumplidora que pudieren corresponder. En cualquiera de los supuestos de finalización anticipada de la relación emergente del presente convenio, LAS PARTES conservarán los derechos de propiedad intelectual sobre los resultados ya alcanzados en la investigación.

DÉCIMA: SOLUCIÓN DE CONTROVERSIA. LAS PARTES de común acuerdo se someten a un Tribunal Arbitral, integrado por un miembro de cada Parte y otro designado de común acuerdo, en caso de conflicto en la interpretación y/o aplicación de las disposiciones del presente convenio, como así también de todas las obligaciones emergentes. Para el caso de agotarse la instancia arbitral, sin que LAS PARTES hayan arribado a un acuerdo, deberán someter su diferendo ante los Tribunales Federales de la Ciudad de Córdoba, renunciando a cualquier otro fuero de excepción que pudiere corresponderles.

DÉCIMA PRIMERA: DOMICILIOS CONTRACTUALES. A todos los efectos del presente, LAS PARTES constituyen domicilio especial en los consignados en el encabezado. En prueba conformidad con las cláusulas precedentes, se formaliza el presente convenio en dos (2) ejemplares de igual tenor y a un mismo efecto.

Fecha:

Firmas:

FONDO PARA LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA Y SOCIAL DE LA UNC (FITS-UNC) Formulario-Proyecto FITS-UNC

1. Nombre del proyecto:

DESARROLLO DE UNA FIRMA MOLECULAR ASISTIDA POR APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES

2. ¿Este proyecto es nuevo o es una continuación de un proyecto anterior? Si ha recibido financiamiento previo para este proyecto, describa claramente para qué requiere los recursos de este programa FITS (máx. 150 palabras).

El proyecto postulado es la continuación de un proyecto de investigación básica orientado a la caracterización de la vía de señalización gatillada por la activación del receptor TLR4 en cáncer de tiroides que valió la tesis doctoral de la Dra. Romina Geysels contando con financiamiento de la Agencia I+D+i mediante un subsidio PICT convocatoria 2014 (finalizado). Por otra parte, este proyecto de innovación tecnológica involucrando inteligencia artificial ha recibido financiamiento de la Secretaria de Ciencia y Tecnología en la convocatoria PIIDTA Inteligencia Artificial convocatoria 2023 (finalizado) para su ejecución, donde el monto otorgado solo ha permitido la secuenciación del ARN de 3 biopsias de nódulos tiroideos, asegurando la factibilidad técnica de la estrategia experimental planteada. En esta oportunidad, el financiamiento solicitado será principalmente destinado a completar la secuenciación del ARN del remanente de la cohorte (49 muestras) necesaria para garantizar el tamaño muestral según cálculo de poder estadístico (RNASeqSampleSize).

3. Problema a resolver. Describa el problema que busca resolver en la organización del Adoptante-Destinatarario (máx. 250 palabras).

El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina más frecuente, diagnosticándose en Argentina anualmente ~4.200 casos. La presentación clínica más común de la enfermedad es la presencia de un nódulo indoloro en la glándula tiroides. Dichos nódulos son un problema clínico frecuente presente en ~5% de la población, cuando la glándula se evalúa mediante palpación, donde 5-10% de estos son cáncer de tiroides. La importancia clínica de la evaluación del nódulo tiroideo radica en la necesidad de distinguir nódulos benignos de malignos (cáncer de tiroides). El diagnóstico de la neoplasia se construye mediante estudio ecográfico de la glándula y, ante sospecha, el análisis citológico de una biopsia del nódulo mediante punción aspirativa con aguja fina. Desafortunadamente, este procedimiento presenta limitaciones diagnósticas en 20-30% de los nódulos, siendo clasificados como nódulos indeterminados, aunque 10-35% de éstos son diagnosticados como cáncer de tiroides. En la actualidad, el manejo clínico del nódulo tiroideo con citología indeterminada requiere de un abordaje quirúrgico (tiroidectomía diagnóstica) para establecer el diagnóstico de cáncer de tiroides mediante anatomía patológica. En Argentina, anualmente ~12.000 pacientes requieren un abordaje quirúrgico para establecer el diagnóstico de la patología nodular, y abordar el diagnóstico de cáncer de tiroides. Sin embargo, el 70-80% de los pacientes

II-2023-00509529-UNC-PCV11#CQ

recibe un diagnóstico de nódulo benigno, para los cuales la tiroidectomía, que conlleva riesgos quirúrgicos, resulta innecesaria, por lo que habrán perdido una glándula fundamental en la homeostasis del organismo, y deberán preservar la función tiroidea con terapia de reemplazo hormonal de por vida afectando su calidad de vida.

4. ¿Cómo resolverá el problema descrito en el punto anterior? Mencione la factibilidad de desarrollo del proyecto y los riesgos asociados (máx. 250 palabras).

Las guías consenso internacionales recomiendan implementar marcadores moleculares como complemento del análisis citomorfológico del nódulo para mejorar la sensibilidad diagnóstica (Haugen *et al.* Thyroid 2016). Considerando la problemática, se propone desarrollar una firma molecular basada en perfiles diferenciales de expresión génica asistida por aprendizaje automático que permita inferir el diagnóstico de cáncer de tiroides con la finalidad de brindar una opción diagnóstica con impacto directo en el manejo y atención del paciente sospechado de la enfermedad. Habiendo identificado una firma molecular con alta capacidad diagnóstica para la detección de cáncer de tiroides (ver inciso 10), se proyecta asistirla con aprendizaje automático implementando análisis estadísticos complejos que redunden en una mayor exactitud en la detección de cáncer de tiroides (objetivo específico 1), mejorando así la eventual toma de decisiones clínicas, y validarla retrospectivamente en un entorno clínico relevante (objetivo específico 2), incluyendo muestras de pacientes obtenidas en el Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino, para implementarla en el algoritmo diagnóstico del nódulo tiroideo con citología indeterminada para determinar la presencia de cáncer de tiroides, reduciendo la necesidad de tiroidectomías diagnósticas que generan costos elevados al sistema de salud (ver plan de actividades en inciso 14).

El proyecto de servicio innovador propuesto impactará significativamente sobre un área de vacancia en Argentina, donde la realidad económica limita el acceso al mercado internacional, permitiendo sortear limitaciones coyunturales en persecución de la meta del criterio de equidad en la atención del paciente sospechado de cáncer de tiroides.

5. ¿Qué tipo de proyecto va a desarrollar? Describa si corresponde a una prueba de concepto, prototipo, producto/proceso implementado, servicio Innovador u otro (máx. 100 palabras).

El proyecto corresponde al desarrollo y validación clínica en un entorno real de un **Servicio Innovador** promoviendo la aplicación de un análisis transcriptómico asistido por aprendizaje automático al diagnóstico de cáncer de tiroides, cuyas bases científicas se cimientan en la traslación de hallazgos de la ciencia básica al ámbito clínico y la salud pública.

Auguramos que el aporte innovador de la propuesta resulte en un servicio innovador de diagnóstico molecular económicamente accesible que complemente la evaluación citológica del nódulo tiroideo, posibilitando personalizar las decisiones quirúrgicas para evitar la cirugía de nódulos benignos, donde generalmente se adopta una conducta de vigilancia.

6. Una vez desarrollado este proyecto, ¿Considera que requerirá desarrollo adicional para ser implementado? Explique (máx. 150 palabras).

La ejecución exitosa del proyecto permitirá que la firma molecular alcance una madurez tecnológica de nivel TRL7 al evaluar la tecnología diagnóstica en un entorno clínico real, alcanzando la mínima madurez tecnológica necesaria para su implementación como servicio diagnóstico en el ámbito clínico-asistencial. Se proyecta la transferencia de un servicio diagnóstico de vanguardia completamente optimizado y validado a la entidad adoptante, Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino, para su aplicación en la práctica clínica, siendo así asequible a la sociedad. Al respecto, la formación de recursos humanos en la gestión y ejecución de la metodología diagnóstica propuesta favorecerá su incorporación laboral en relación de dependencia (o equivalente) para el establecimiento de un servicio diagnóstico.

Resulta importante mencionar que deberán cumplimentarse procedimientos regulatorios necesarios ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica para su efectiva aplicación clínica, que seguramente excederán el plazo de ejecución del proyecto.

7. Mencione las soluciones actuales al problema que describió. ¿Por qué considera que su solución es innovadora? (máx. 250 palabras).

La aplicación de marcadores moleculares como soporte del estudio citomorfológico del nódulo tiroideo constituye un área de vacancia en el sistema sanitario de la Argentina. En este contexto, habiendo realizado una punción aspirativa con aguja fina del nódulo tiroideo, si el análisis citológico resulta benigno se indicará seguimiento, si indica maligno (cáncer de tiroides) se prescribirá una cirugía terapéutica, y el eventual manejo oncológico requerido, y si resulta indeterminado se indica una tiroidectomía diagnóstica para analizar el nódulo mediante anatomía patológica para determinar su malignidad.

Varios estudios han demostrado la utilidad de diferentes marcadores moleculares capaces de predecir hallazgos histopatológicos de nódulos con citología indeterminada, marcando un cambio en el paradigma del análisis de los nódulos con citología indeterminada. Dentro de los análisis moleculares disponibles a nivel comercial pueden destacarse Afirma Genomic Sequencing Classifier (análisis de la expresión diferencial de 167 genes), mir-THYpe (análisis de la expresión diferencial de 11 ARN pequeños), ThyroSeq v3 Multigene Genomic Classifier (análisis simultáneo de 12.135 variantes de nucleótido único en 112 genes, presencia de 120 fusiones, alteraciones en la expresión de 90 genes y variaciones en el número de copias de 27 regiones genómicas) con costos entre U\$1.500 y U\$4.000 por muestra y requiere que el material de punción sea enviado al extranjero. En la práctica, los análisis moleculares indicarán si un nódulo indeterminado es benigno o maligno, y en caso de resultar benigno se continuará su vigilancia evitando la cirugía diagnóstica, y sus complicaciones sobre la calidad de vida del paciente.

8. ¿Cómo cree que su solución impacta en el Adoptante/s-Destinatario/s y en la sociedad? (máx. 150 palabras).

IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCQ

La implementación del diagnóstico molecular en el algoritmo diagnóstico del nódulo con citología indeterminada permitirá al Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino (adoptante) contar con una tecnología diagnóstica de vanguardia que permitirá revalorizar infraestructura y equipamiento disponible en sintonía con una ampliación de sus capacidades diagnósticas, respondiendo necesidades coyunturales, lo que se traducirá en innovación en la atención del paciente sospechado de cáncer de tiroides posibilitando personalizar las decisiones quirúrgicas.

En función de la evidencia disponible sobre el manejo personalizado del paciente con nódulo tiroideo, el desarrollo de un procedimiento diagnóstico asequible económicamente impactará en la sociedad democratizando el acceso al diagnóstico molecular del nódulo tiroideo, y mejorará la calidad de la atención del paciente sospechado de cáncer de tiroides al evitar procedimientos innecesarios. Además, el desarrollo optimizará la relación costo-beneficio de la atención médica, reduciendo procedimientos quirúrgicos, y sus eventuales complicaciones, y esquemas farmacológicos evitables en la medida que puedan personalizarse los requerimientos quirúrgicos.

9. Considera que aborda una o más problemáticas enmarcadas dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (máx. 150 palabras).

El diagnóstico molecular de cáncer de tiroides propuesto aborda problemáticas enmarcadas dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, a saber:

#3 - Salud y bienestar: El diagnóstico molecular de enfermedades raras proporciona un diagnóstico definitivo de la patología y posibilita un tratamiento pertinente, mejorando la calidad de vida del paciente y su grupo familiar.

#9: Industria, innovación e infraestructura: La investigación e innovación en nuevas tecnologías diagnósticas mejora ostensiblemente el diagnóstico de enfermedades raras, permitiendo sortear la odisea diagnóstica que estas representan.

#10 - Reducción de las desigualdades: La disponibilidad de tecnologías diagnósticas de vanguardia reduce asimetrías en la atención de pacientes sospechados de padecer cáncer de tiroides, favoreciendo metas de equidad.

#17: Alianzas para lograr los objetivos: La colaboración público-privado permite que la innovación tecnológica se traduzca en un servicio de diagnóstico molecular que favorezca la detección de enfermedades raras, con impacto directo en la salud y bienestar.

10. Describa los antecedentes del Equipo de Trabajo vinculados con el desarrollo que propone como solución (máx. 300 palabras).

Previamente reportamos un incremento en la expresión del receptor TLR4 en carcinomas diferenciados de tiroides producto de la activación de la vía de señalización MAPK/ERK por el oncogén BRAFV600E que estimula la actividad del factor de transcripción ETS-1 (Peyret *et al.* Molecular Cancer Research 2018). Postulamos que en el contexto de la transformación tumoral tiroidea promovida por la vía de señalización de MAPK/ERK, se produciría una sobreexpresión de TLR4 en la célula tumoral cuya estimulación gatillaría la expresión génica modulada por TLR4, generando una firma

IP-2025-00509529-UNC-PVCTI#CQ

transcripcional propia del tejido tumoral tiroideo que podría ser explotada con fines diagnósticos. En consecuencia, editamos el genoma de la línea celular de cáncer de tiroides TPC-1 utilizando la herramienta CRISPR/Cas9 para generar células deficientes en TLR4 y determinamos el programa transcripcional gatillado por TLR4 utilizando transcriptómica basada en microarreglos. Posteriormente, evaluamos la utilidad diagnóstica del programa transcripcional gatillado por TLR4, considerando la puntuación z de la expresión diferencial de 315 genes, como criterio diferencial en la estratificación de nódulos con citología indeterminada como benignos o malignos. Utilizando datos transcriptómicos de tejidos tiroideos normales (n=297) y distintos tipos de carcinomas tiroideos diferenciados (n=762) resueltos mediante microarreglos depositados en la base de datos Gene Expression Omnibus, se construyeron curvas de ROC en base a los z-scores obtenidos comparando muestras normales y tumorales. Se observó que la firma molecular derivada de los 315 genes regulados por TLR4 muestra una capacidad diagnóstica alta para la detección de cáncer de tiroides (área bajo la curva: 0.9930, Sensibilidad: 99%, Especificidad: 95%, Valor predictivo positivo: 99%, Valor predictivo negativo: 92%).

Por otra parte, desarrollamos clasificadores de variantes basados en aprendizaje automático (bosques aleatorios) para predecir la patogenicidad de variantes en los genes SLC5A5 y SLC16A2 causales de hipotiroidismo congénito y síndrome de Allan-Herndon-Dudley, respectivamente (Martín *et al.* Thyroid 2021. Groeneweg *et al.* Nature Communications 2025).

11. Describa si el Equipo de Trabajo ya se ha vinculado con este u otros Adoptante/s-Destinatario/s (máx. 150 palabras).

El equipo de trabajo ha participado en actividades de vinculación con múltiples instituciones, a saber:

(desde 2018) Desarrollos diagnósticos para cáncer de tiroides. Colaboración con Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino (Córdoba).

(2021-2022) Diagnóstico molecular del déficit de hormona de crecimiento. Vinculación con Centro Privado de Endocrinología Infanto-Juvenil (Córdoba).

(2022-2023) Análisis bioinformático de exomas completos en desórdenes metabólicos. Vinculación con la 3Billion (Corea del Sur).

(desde 2010) Diagnóstico molecular de hipotiroidismo congénito. Vinculación con Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba) y Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires).

(2022-2024) Diagnóstico de oncogenes en cáncer de tiroides. Vinculación con FaresTaie Biotecnología (Mar del Plata).

(desde 2023) Diagnóstico molecular de enfermedades poco frecuentes. Vinculación con Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba) y Hospital Público Materno Infantil (Salta).

(desde 2024) Detección de proteínas de relevancia terapéutica. Vinculación con Autoridad Regulatoria Nuclear (Buenos Aires).

(desde 2025) Fundación de Genosens. Transferencia de tecnología en curso.

12. ¿Dónde estará alojado el proyecto y qué infraestructura y capacidades dispondrá la Universidad Nacional de Córdoba para este proyecto? (máx. 150 palabras).

El proyecto se ejecutará físicamente en el Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Se dispone de un biobanco de 953 biopsias de punciones aspirativas con aguja fina criopreservadas (recolectadas durante 2019-2023) con datos citológicos y de anatomía patológica recolectadas con colaboración con el Dr. Eduardo Cuvertino. Se dispone del equipamiento necesario para la manipulación y purificación del ARN de las biopsias para su secuenciación, así como la estructura informática para el análisis de datos transcriptómicos (computadoras de escritorio dedicadas a análisis transcriptómicos/genómicos con procesadores INTEL Core i5 con 64 Gb de memoria RAM y disco sólido de 500 Gb). La secuenciación del ARN será tercerizada en prestadores internacionales para reducir costos operativos dada la carencia del equipamiento requerido. Para la implementación de algoritmos de aprendizaje automático se dispone de acceso al Centro de Computación de Alto Desempeño de la Universidad Nacional de Córdoba.

13. ¿Qué infraestructura y capacidades dispondrá el/los Adoptante/s-Destinatario/s para este proyecto? (máx. 150 palabras).

El Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino está ubicado en la calle Paraná 533, Piso 2A-B en el barrio Nueva Córdoba. Dicho centro opera bajo la dirección médica del Dr. Eduardo R. Cuvertino, médico ecografista de renombre especialista en diagnóstico por imágenes e intervencionismo por ecografía, y dispone de una superficie de 145 m² distribuidos en una recepción, una sala de espera con baños, consultorios de atención médica, laboratorio de procesamiento de muestras clínicas, cocina y archivo. El centro cuenta con dos ecógrafos Philips HD 11 con Transductor Lineal de Alta Resolución (12 Mhz) y Doppler Color. En estrecha relación con el proyecto, y considerando una futura transferencia del desarrollo diagnóstico, el laboratorio de procesamiento de muestras clínicas se encuentra suficientemente equipado para la purificación de ácidos nucleicos derivado de punciones aspirativas con aguja fina.

14. Plan de trabajo. Consignar el plan de trabajo propuesto en el siguiente diagrama de Gantt

Actividad	Mes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Desarrollo de una firma molecular basada en patrones diferenciales de expresión génica utilizando modelos de aprendizaje automático para el diagnóstico molecular de nódulos tiroideos.	•	•	•	•	•	•	•	•		
1.1. Aplicar modelos de aprendizaje automático para asistir la función de la firma molecular en el diagnóstico de nódulos tiroideos: Se proyecta el análisis comparativo	•	•	•	•	•	•	•	•		

IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCQ

<p>de diversos métodos de entrenamiento, entre ellos, regresión logística, “K” vecinos más cercanos y árboles de decisión y/o bosques aleatorios. Para cada uno de ellos, el entrenamiento, consiste en que el modelo ajuste los parámetros del mismo en función de los datos conocidos (o sea perfiles de expresión de muestras clasificadas). Una vez determinados los parámetros, el modelo es enfrentado a datos nuevos, y se evalúa su capacidad para clasificarlos. Debido al conocido problema del sobreajuste de los modelos a los datos de entrenamiento, se utilizará el método de validación cruzada para seleccionar tanto los mejores métodos de aprendizaje, cómo los parámetros de cada modelo, y la cantidad de componentes principales a utilizar. Los mejores modelos, de acuerdo a la validación cruzada, serán finalmente evaluados de acuerdo a su capacidad de clasificación en los datos de prueba, realizando las curvas ROC y matrices de confusión correspondientes.</p> <p>Los modelos se desarrollarán sobre un amplio repertorio de datos transcriptómicos obtenidos de diferentes bases de datos disponibles en el laboratorio que serán combinadas mediante meta análisis, normalizadas utilizando genes de expresión constitutiva y una puntuación Z para obtener independencia de la plataforma de origen. Así se podrá realizar un único análisis global utilizando datos de distintas fuentes, alcanzando un número de ~450 tejidos tiroideos normales y ~1.200 carcinomas tiroideos. Caso contrario se analizarán independientemente las bases de datos según la tecnología utilizada en su generación.</p>										
<p>2. Validación clínica retrospectiva de la firma molecular para el diagnóstico molecular de nódulos tiroideos.</p>			•	•	•	•	•	•	•	•
<p>2.1. Validación clínica retrospectiva del clasificador en base de datos de nódulos indeterminados. Se evaluará la capacidad diagnóstica de la firma molecular utilizando la base de datos GSE34289 que contiene datos transcriptómicos de 47 punciones de nódulos benignos, 265 con indeterminados (32% malignos) y 55 con malignos. Se analizará la estratificación benigno/maligno, y la estratificación de indeterminados en benigno/maligno. Se generarán curvas ROC integrando la información obtenida que permitan evaluar la utilidad diagnóstica del análisis de la expresión diferencial.</p>						•	•	•	•	•
<p>2.2. Validación clínica prospectiva del clasificador en muestras recolectados en Centro de Estudios Ecográficos Cuvertino. Se analizará el transcriptoma mediante secuenciación del ARN de una cohorte los nódulos tiroideos criopreservados en biobanco realizado en colaboración con el Dr. Eduardo Cuvertino. Se analizarán muestras con citología benigna (Bethesda II), indeterminada (Bethesda III y IV) y sugestiva de malignidad (Bethesda V). Se cuenta con datos de anatomía patológica conformada de las citologías indeterminadas y sugestivas de malignidad. Los datos transcriptómicos serán analizados y se evaluará la</p>			•	•	•	•	•	•	•	•

IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCQ

<p>capacidad diagnóstica de la firma molecular en la estratificación benigno/maligno considerando la información anátomo-patológica de los nódulos indeterminados en estudio. Se generarán curvas ROC integrando la información obtenida que permitan evaluar la utilidad diagnóstica del análisis de la expresión diferencial.</p> <p>Consideraciones éticas: El proyecto cuenta con aval del Comité Institucional de Evaluación Ética de las Investigaciones en Salud del Hospital Nacional de Clínicas.</p> <p>Cálculo del tamaño muestral: Utilizando RNASeqSampleSize se estimó la necesidad de 52 muestras para rechazar la hipótesis nula de que las medias poblacionales de los dos grupos son iguales (potencia estadística del 90%, tasa de descubrimiento falso del 5%).</p>										
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

15. Presupuesto. (Antes de completar el siguiente cuadro, revise el artículo 6 del Reglamento FITS-UNC). Inserte la cantidad de filas necesarias.

Concepto	Aporte No Reembolsable (ANR) (SlyVT) (hasta 80% del total) (\$)	Aportado por el Adoptante/s-Destinataro/s (al menos 20% del total) (\$)	Total (\$)
Insumos de computación		\$ 1.200.000,00	\$ 1.200.000
Freezer vertical		\$ 500.000,00	\$ 500.000
Reactivos de biología molecular	\$ 2.500.000	\$ 300.000,00	\$ 2.800.000
Material volumétrico	\$ 300.000		\$ 300.000
Servicio de secuenciación de ácidos nucleicos	\$ 6.000.000	\$ 500.000,00	\$ 6.500.000
Servicio de calibración y/o reparación	\$ 300.000		\$ 300.000
Servicios institucionales	\$ 500.000		\$ 500.000
Artículos de librería	\$ 100.000		\$ 100.000
Mobiliario	\$ 300.000		\$ 300.000
Total	\$ 10.000.000	\$ 2.500.000	\$ 12.500.000

16. Beca. Solicitará un becario/a para el desarrollo de este proyecto? En caso afirmativo, describa su rol. (máx. 150 palabras).

IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCQ

No se solicita becario para la ejecución del proyecto, ya que el mismo se encuentra enmarcado en la tesis doctoral del Lic. Biología J. Franco Aguilera quién cuenta con beca doctoral inicial de CONICET.

AVAL DE LA UNIDAD ACADÉMICA PARA EL PROYECTO, EL POSTULANTE-RESPONSABLE Y EL EQUIPO DE TRABAJO

NOMBRE DEL PROYECTO: DESARROLLO DE UNA FIRMA MOLECULAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES ASISTIDA POR APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

POSTULANTE-RESPONSABLE: Dr. Juan Pablo Nicola (DNI: 28.897.057)

INTEGRANTES DEL EQUIPO DE TRABAJO: El equipo de trabajo está conformado por: **A. Investigadores:** Dra. Victoria Peyret (DNI: 33.235.611). Dra. Romina C. Geysels (DNI: 38.332.858). Dra. Laura Fozzatti (DNI: 25.682.056). **B. Consultor académico:** Dra. Ana María Masini-Repiso (DNI: 5.076.223). **C. Becarios doctorales:** Lic. Biotecnología Sofía Savy (DNI: 40.773.349). Lic. Biotecnología Natalia S. Muñoz (DNI: 39.797.911). Lic. Biotecnología Gerardo H. Carro (DNI: 41.010.716). Bioquímico Francisco A. Montes (DNI: 41.343.517). Lic. Biología J. Franco Aguilera (DNI: 42.649.867).

Actividades del equipo de trabajo: La Dra. Geysels y el Lic. Aguilera han desarrollado la firma molecular basada en el programa transcripcional de TLR4 y ejecutarán los estudios bioinformáticos transcriptómicos y la evaluación de diferentes algoritmos de aprendizaje automático. Las Dras. Peyret y Fozzatti han colaborado en el desarrollo de la mencionada firma molecular y participarán en los ensayos de validación clínica del clasificador en cohortes retrospectiva y prospectiva. La Dra. Masini-Repiso dispone de una extensa y distinguida trayectoria en el estudio de la glándula tiroidea y participará en la discusión de los resultados. Los becarios participantes del proyecto desarrollarán actividades relacionadas al análisis de bases de datos transcriptómicos, trabajarán en la purificación de ácidos nucleicos de biopsias nodulares y preparación de las muestras para su secuenciación, y actividades implementación de diferentes algoritmos de aprendizaje automático al análisis de datos biológicos.

Solamente a los fines de la toma de conocimiento del responsable máximo de la Unidad Académica, o quien éste autorice, en relación a la presentación del proyecto.

Dra. Pilar AOKI

Directora
Departamento de Bioquímica Clínica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

Dra. Ma. Cecilia GAGGIOTTI

Prosecretaria de Valorización del
Conocimiento y Transferencia Tecnológica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCQ



Universidad Nacional de Córdoba
2025

**Hoja Adicional de Firmas
Informe Gráfico Firma Conjunta**

Número: IF-2025-00509529-UNC-PVCTT#FCO

CORDOBA, CORDOBA
Jueves 3 de Julio de 2025

Referencia: AVAL INSTITUCIONAL FITS-UNC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GDE UNC
DN: cn=GDE UNC, c=AR, o=Universidad Nacional de Cordoba, ou=Prosecretaria de Informatica,
serialNumber=CUIT 30546670623
Date: 2025.07.02 11:05:28 -03'00'

Juan Pablo Nicola
Profesor Adjunto
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

Digitally signed by GDE UNC
DN: cn=GDE UNC, c=AR, o=Universidad Nacional de Cordoba, ou=Prosecretaria de Informatica,
serialNumber=CUIT 30546670623
Date: 2025.07.02 17:57:39 -03'00'

Maria del Pilar Aoki
Directora de Departamento
Depto. de Bioquímica Clínica Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

Digitally signed by GDE UNC
DN: cn=GDE UNC, c=AR, o=Universidad Nacional de Cordoba, ou=Prosecretaria de Informatica,
serialNumber=CUIT 30546670623
Date: 2025.07.03 10:24:25 -03'00'

Maria Cecilia Gaggiotti
Prosecretaria
Pros. de valorización del Conocimiento y Transferencia Tecnológica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

Digitally signed by GDE UNC
DN: cn=GDE UNC, c=AR, o=Universidad
Nacional de Cordoba, ou=Prosecretaria de
Informatica, serialNumber=CUIT 30546670623
Date: 2025.07.03 10:24:30 -03'00'



Universidad Nacional de Córdoba
2025

**Hoja Adicional de Firmas
Convenio**

Número:

Referencia: CONVENIO CUVERTINO y ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.