

Con fecha 3 de septiembre de 2003 se suscribió un convenio modificatorio con objeto de formalizar la incorporación del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), al Convenio celebrado por la Secretaría de Salud, el IMSS y el CONACYT de fecha 20 de septiembre de 2002.

5.- El "FONDO", en términos del artículo 25 Fracción II de la LCyT, considera como sujetos de apoyo a las Universidades e Instituciones de Educación Superior, públicas y particulares, centros, laboratorios, empresas públicas y privadas y demás personas que se inscriban en el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT), los cuales son elegidos mediante concurso y bajo las modalidades que expresamente determine el Comité Técnico y de Administración, con apego a las Reglas de Operación del Fideicomiso y según la convocatoria correspondiente.

6.- Que previo proceso de evaluación a que se refieren las Reglas de Operación del "FONDO", el Comité Técnico y de Administración, en su sesión de fecha 13 DE SEPTIEMBRE DE 2011, autorizó la canalización de recursos a favor del (la) INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN, por un monto de \$721,204.00 (SETECIENTOS VEINTIUN MIL DOSCIENTOS CUATRO PESOS 00/100 MN), para el desarrollo del proyecto denominado: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA: EVALUACIÓN DE SU VALOR DIAGNÓSTICO PARA PREDECIR LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS, en adelante el "PROYECTO".

DECLARACIONES

I. Del "FONDO":

A) Que con fecha 1 de octubre de 2002, el CONACYT, en su calidad de Fideicomitente, celebró con Nacional Financiera S.N.C., en su calidad de Institución Fiduciaria, un Contrato de Fideicomiso para establecer el "FONDO", en lo sucesivo el "CONTRATO", cuya finalidad fundamental es la canalización de recursos para la realización de investigaciones científicas o tecnológicas, innovación y desarrollos tecnológicos, formación de recursos humanos especializados, becas, divulgación científica y tecnológica, creación y fortalecimiento de grupos o cuerpos académicos de investigación y desarrollo tecnológico, y de la infraestructura de investigación y desarrollo que requiera el Sector Salud. Lo anterior, en el marco de los programas que el Comité Técnico y de Administración apruebe.

B) Que la Secretaría de Salud, por conducto de su Titular Dr. José Ángel Córdova Villalobos, con fecha 1º de enero de 2011 designó al Dr. Rodolfo Cano Jiménez como Secretario Administrativo del "FONDO", con los derechos y obligaciones contenidos en el "CONTRATO" y en sus Reglas de Operación.

C) Que el Comité Técnico y de Administración del "FONDO", en su 6ª Sesión extraordinaria de fecha 11 de febrero de 2011, instruyó a la Fiduciaria el otorgamiento del poder por virtud del cual comparece a la celebración del presente convenio.

D) Que Nacional Financiera, S.N.C., en su calidad de Institución Fiduciaria y en cumplimiento a lo dispuesto en el inciso que antecede le otorgó Poder General para pleitos y cobranzas, actos de administración y para cubrir y manejar cuentas bancarias, mismo que se hizo constar en el testimonio de la Escritura Pública número 45615 de fecha 15 de marzo de 2011 otorgada ante la fe del Lic. Gabriel Benjamín Díaz Soto, Notario Público número 131, de la Ciudad de México, D.F.

E) Que tiene establecido su domicilio legal en: Insurgentes sur 1971, Col. Guadalupe Inn, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01020, mismo que señala para los fines y efectos legales de este convenio.

II. Del "SUJETO de APOYO"

A) Que en cumplimiento a lo dispuesto por los artículos 16, 17 y 25, Fracción II de la Ley de Ciencia y Tecnología, se encuentra inscrito en el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas a cargo del CONACYT, tal y como se acredita con la constancia de inscripción, 006.

B) Que es una institución constituida legalmente en los términos de las leyes mexicanas.

C) Que la personalidad de (la) DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO, para suscribir el presente instrumento se acredita con el documento, .

D) Que en atención a la convocatoria correspondiente, presentó a concurso la propuesta denominada DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA: EVALUACIÓN DE SU VALOR DIAGNÓSTICO PARA PREDECIR LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS., clave 000000000161976 de la que se derivó el "PROYECTO", mismo que se relaciona en el propio ANTECEDENTE 6° y que forma parte del objeto del presente convenio.

E) Que tiene establecido su domicilio legal en VASCO DE QUIROGA EXT/INT 15, SECCION XVI, TLALPAN, C.P.14000, MEXICO, DISTRITO FEDERAL, mismo que señala para los fines y efectos legales de este convenio.

III. DECLARACIÓN CONJUNTA

UNICA.- Las partes expresamente manifiestan su conocimiento al contenido en lo dispuesto por la fracción II del artículo 12 de la Ley de Ciencia y Tecnología, que a la letra dice: "Los resultados de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico que sean objeto de apoyo en términos de esta Ley serán invariablemente evaluados y se tomarán en cuenta para el otorgamiento de apoyos posteriores".

Expuesto lo anterior, las partes se obligan de acuerdo con las siguientes:

CLAUSULAS

PRIMERA: El objeto del presente convenio consiste en canalizar los recursos asignados por el "FONDO" en favor del "SUJETO de APOYO", para la realización del "PROYECTO" aprobado denominado: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA: EVALUACIÓN DE SU VALOR DIAGNÓSTICO PARA PREDECIR LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS., cuya responsabilidad de ejecución y correcta aplicación de los recursos, queda, desde este momento, plenamente asumida por el "SUJETO de APOYO".

SEGUNDA: "EL SECRETARIO ADMINISTRATIVO", con cargo al patrimonio del "FONDO", canaliza al "SUJETO de APOYO", la cantidad total de \$721,204.00 (SETECIENTOS VEINTIUN MIL DOSCIENTOS CUATRO PESOS 00/100 MN), conforme lo establecido en el desglose financiero por etapas aprobado por el Comité Técnico y de Administración del "FONDO", que debidamente firmado forma parte integrante del presente instrumento como anexo 1.

TERCERA: El "SUJETO de APOYO", se obliga a desarrollar el "PROYECTO" aplicando la totalidad de los recursos que se canalicen, de conformidad con las cantidades y conceptos que se detallan en el desglose financiero del "PROYECTO", que forma parte del presente convenio como anexo 1.

El "SUJETO de APOYO" se obliga a desarrollar el "PROYECTO" de acuerdo con los objetivos, las metas y plazos establecidos en el cronograma de actividades que debidamente firmado, forma parte integrante del presente instrumento como anexo 2, obligándose a generar y a entregar al "FONDO" los productos comprometidos en el mismo.

Los anexos sólo podrán ser modificados si para ello concurren las voluntades de las partes.

CUARTA: El "SUJETO de APOYO" se obliga a informar oportunamente al "FONDO" sobre la eventualidad de condiciones que impidan la continuidad en el desarrollo del "PROYECTO", a fin de concluirlo anticipadamente o dar por terminado el presente convenio. Dicha notificación deberá justificarse debidamente en el informe de la etapa correspondiente.

Se considerará que existe inconveniencia en continuar el "PROYECTO", cuando no sea posible alcanzar sus objetivos dentro de las condiciones de tiempo, costo y entregables previstas en los anexos.

QUINTA: El "FONDO", por conducto del "SECRETARIO ADMINISTRATIVO" canalizará por etapas los recursos al "SUJETO

de APOYO", en términos de lo presentado en la propuesta dentro del anexo 1, a través de ministraciones relacionadas con cada una de las etapas que conforman, en su conjunto, el plan general del "PROYECTO", en los términos y montos establecidos en los anexos 1 y 2 del presente convenio. El "SUJETO de APOYO" deberá presentar factura o recibo por cada una de las ministraciones entregadas.

Una vez liberada la primera ministración y a la conclusión de la primera etapa del "PROYECTO", el "SUJETO de APOYO" presentará los Informes Técnico y Financiero, a efecto de que se realice la ministración correspondiente a la etapa siguiente y así sucesivamente hasta la conclusión del "PROYECTO".

Los informes de etapa deberán de contener los entregables comprometidos para esa etapa, la información de la aplicación de los recursos canalizados, y una valoración razonable sobre la viabilidad de alcanzar el objetivo del "PROYECTO" por parte del "SUJETO de APOYO".

Al término del "PROYECTO" el "SUJETO de APOYO" deberá presentar los informes técnico y financiero finales, dentro de los treinta días naturales contados a partir de la fecha de conclusión de la última etapa, en el que se incluirá la solicitud expresa del finiquito financiero del apoyo económico otorgado, considerando el éxito del "PROYECTO" y que los recursos canalizados fueron utilizados única y exclusivamente para su desarrollo. Para la expedición del finiquito financiero será indispensable el cumplimiento de lo dispuesto en la Clausula Décima Sexta de este convenio.

De proceder el informe técnico final y el finiquito, el "FONDO" emitirá un dictamen en el que se contendrá la resolución de cierre del "PROYECTO", de acuerdo con los criterios y procedimientos establecidos por el Fondo.

La recepción de los informes de avances técnicos y financieros como soporte, no implica la aceptación definitiva de los resultados. El Comité Técnico y de Administración del "FONDO" se reserva el derecho de suspender la canalización de recursos o bien, de rescindir el presente Convenio, cuando los proyectos no se realicen con el método, la precisión o la secuencia necesaria para la consecución del "PROYECTO".

SEXTA: El "FONDO", a través de los medios que considere pertinentes, podrá en cualquier momento realizar auditorías y practicar visitas de supervisión, con el propósito de constatar el grado de avance en el desarrollo de los trabajos y la correcta aplicación de los recursos canalizados al "SUJETO de APOYO", el cual queda expresamente obligado a brindar todo género de facilidades tanto para permitir el acceso a sus instalaciones, como para mostrar toda la información técnica y financiera que le sea solicitada para estos efectos.

El "SUJETO de APOYO" deberá de guardar toda aquella información técnica que se genere para realizar futuras evaluaciones sobre el "PROYECTO", durante un periodo de cinco años posteriores a la conclusión de los apoyos otorgados por el "FONDO".

SÉPTIMA: EL "SUJETO de APOYO" designa al (la) DR. EULISES DIAZ DIAZ, como Responsable Técnico del "PROYECTO", quien será el enlace con el "FONDO" para los asuntos técnicos, teniendo como obligación principal la de coordinar el desarrollo del "PROYECTO", presentar los informes de etapa y de cierre, y en general supervisar el fiel cumplimiento del presente convenio.

En caso de ausencia temporal, mayor a tres meses, o definitiva del Responsable Técnico, "EL SUJETO DE APOYO", de común acuerdo con él, deberá designar al sustituto, que cuente con un currículo equivalente o mayor, solicitando autorización al "FONDO" en un plazo que no excederá de quince días naturales posteriores a que éste se ausente.

"EL SUJETO de APOYO" designa al (la) C.P. MARTHA ARREDONDO URZUA, como Responsable Administrativo del "PROYECTO", quien auxiliará al Responsable Técnico en su función de enlace ante el "FONDO" y tendrá como obligación directa el manejo de los recursos del apoyo económico canalizado al "SUJETO de APOYO", así como los asuntos contables y administrativos del "PROYECTO".

En caso de ausencia temporal o definitiva del Responsable Administrativo, el "SUJETO de APOYO" deberá designar al sustituto, notificando de ello al "FONDO", en un plazo que no excederá de 15 días naturales posteriores a que éste se ausente.

OCTAVA: El "SUJETO de APOYO" deberá aperturar una cuenta de cheques través de la cual se le canalizarán las ministraciones correspondientes a cada etapa. Dicha cuenta será operada mancomunadamente por el Responsable Técnico y el Responsable Administrativo a que se refiere la cláusula anterior, en forma exclusiva para administrar los recursos canalizados al "PROYECTO", por lo que será necesario que la misma se encuentre acreditada en el "FONDO", previamente a la entrega de la primera ministración.

El "FONDO" realizará las transferencias de recursos en la forma más ágil posible, de conformidad a sus normas de operación.

Es obligación del Responsable Administrativo del "PROYECTO" cumplir con todos los requisitos administrativos y contables derivados del presente Convenio. Por lo tanto, el Responsable Administrativo deberá de estar en permanente contacto con el "SECRETARIO ADMINISTRATIVO" del "FONDO" para aclarar oportunamente cualquier duda, satisfacer sus requerimientos y conocer la forma en la cual debe de llevar el registro y contabilidad de sus operaciones.

NOVENA: (Empresas únicamente) A la celebración de este convenio, el "SUJETO de APOYO" hace entrega al "FONDO" de una fianza por la cantidad de (), expedida por institución debidamente autorizada por la Comisión Nacional de Seguros y Fianzas, para garantizar el buen uso y aplicación de los recursos económicos que se canalicen a favor del "SUJETO de APOYO".

Dicha póliza, expedida a favor del "FONDO", ampara el monto de la suma de las dos etapas de mayor cuantía prevista para el desarrollo del "PROYECTO" y la misma se mantendrá vigente durante todo el tiempo que dure su ejecución, hasta la expedición del dictamen de cierre que contenga el finiquito financiero del "PROYECTO", en el entendido de que sólo podrá cancelarse mediante autorización por escrito del Comité Técnico y de Administración del "FONDO" y que cualquier prórroga o espera no afectará su disposición en caso de no ser necesario.

Para efectos generales y en particular de la fianza a que se refiere esta cláusula, el "PROYECTO" se entenderá exitoso cuando éste se hubiese realizado en los términos establecidos en el presente convenio, con independencia de su resultado, siempre que el "SUJETO de APOYO" haya comunicado, oportunamente, la inviabilidad del mismo al "FONDO", de conformidad a lo estipulado en la cláusula quinta que antecede.

DÉCIMA: El "SUJETO de APOYO" y el "FONDO", convienen en que los Derechos de Propiedad Industrial y los Derechos de Autor que se generen como resultado del desarrollo del "PROYECTO", serán propiedad de la persona física o moral, a quien conforme a Derecho le correspondan, en el entendido de que el "FONDO" no tendrá interés jurídico sobre esos derechos.

El "SUJETO de APOYO" estará obligado a informar por escrito al "FONDO" sobre el estado que guarden los citados derechos y sobre las posibles implicaciones que ello represente para la viabilidad del "PROYECTO".

En las publicaciones o presentaciones en eventos de carácter público que se realicen, derivadas o relacionadas con el resultado del "PROYECTO", el "SUJETO de APOYO" deberá dar, invariablemente, el crédito correspondiente al "FONDO".

Las partes se reservan el derecho de difundir y divulgar los resultados derivados del "PROYECTO".

DÉCIMA PRIMERA: El "SUJETO de APOYO" se compromete a proporcionar la información del "PROYECTO" requerida por el Sistema Integrado de Información sobre Investigación Científica y Tecnológica que opera el CONACYT para lo cual le serán proporcionados los formatos que se utilizan con tal fin. Dicha información será publicada en su página de Internet, dando con ello cumplimiento a las disposiciones de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

El "SUJETO de APOYO" deberá abrir un sistema de registro contable de los movimientos financieros relativos al "PROYECTO", así como contar con un expediente específico para la documentación comprobatoria del mismo.

DÉCIMA SEGUNDA: El "FONDO" podrá rescindir el presente convenio y en consecuencia suspender temporal o definitivamente la canalización de recursos al "SUJETO de APOYO", sin necesidad de declaración judicial previa ni de dar aviso por escrito, cuando éste incurra en alguno de los supuestos de incumplimiento que de manera enunciativa a continuación se señalan.

- A) Aplique los recursos canalizados por el "FONDO" con finalidades distintas a la realización directa del "PROYECTO".
- B) No presente los informes de etapa o lo haga insatisfactoriamente.
- C) No presente los informes de cierre o lo haga insatisfactoriamente.
- D) No brinde las facilidades de acceso a la información, o a las instalaciones donde se administra y desarrolla el "PROYECTO".
- E) El estado del "PROYECTO" no guarde congruencia con los informes hasta ese momento presentados.
- F) No compruebe la debida aplicación de los recursos canalizados para el "PROYECTO" cuando le sea expresamente requerido por el "FONDO".
- G) Proporcione información falsa.
- H) Incurra en algún otro incumplimiento a este convenio y a sus anexos.

Cuando el "FONDO", a través del "SECRETARIO ADMINISTRATIVO" ejercite el derecho contenido en la presente cláusula, podrá solicitarle al "SUJETO de APOYO", reembolsar la totalidad de los recursos o remanentes de los recursos que le fueron canalizados, en el plazo señalado por el Comité Técnico y de Administración del "FONDO", a partir del requerimiento escrito que se le formule para tales efectos, con independencia de que se haga acreedor a la sanción a que se refiere la cláusula siguiente.

DÉCIMA TERCERA: En aquellos casos en que el incumplimiento por parte del "SUJETO de APOYO" a las obligaciones que asume por virtud del presente convenio, sea tan grave que impida continuar con el desarrollo del "PROYECTO" y el "SUJETO de APOYO" muestre rebeldía para su corrección, el "FONDO" podrá solicitar al "CONACYT", cancelar, temporal o definitivamente, el registro correspondiente del RENIECYT, con lo cual el afectado dejará de ser beneficiario de los apoyos que otorga el Gobierno Federal en esta materia, pudiendo tomarse en cuenta este incumplimiento para la participación futura de apoyos de los programas del CONACYT, incluyendo los diversos Fondos registrados en la Ley de Ciencia y Tecnología.

DÉCIMA CUARTA: El "FONDO" podrá dar por terminado de manera anticipada el presente convenio, cuando a su juicio existan circunstancias que impidan continuar con el desarrollo del "PROYECTO", mismas que deberá de motivar y fundamentar en el escrito que para tal efecto dirija al "SUJETO de APOYO" en el plazo señalado por el Comité Técnico y de Administración, plazo dentro del cual deberá de elaborar el informe de "cierre" del "PROYECTO" para proceder a su finiquito, en los términos del presente convenio y de sus anexos.

DÉCIMA QUINTA: Al término del "PROYECTO" o en el supuesto de terminación anticipada del presente convenio, el "SUJETO de APOYO" reembolsará al "FONDO" el remanente de los recursos del apoyo económico que no haya aplicado al "PROYECTO", en el plazo señalado por el Comité Técnico y de Administración del "FONDO".

DÉCIMA SEXTA: El "FONDO" no establecerá ninguna relación de carácter laboral con el personal que el "SUJETO de APOYO" llegase a ocupar para la realización del "PROYECTO", en consecuencia, las partes acuerdan que el personal designado, contratado o comisionado para la realización del "PROYECTO", estará bajo la dependencia directa del "SUJETO de APOYO", y por lo tanto, en ningún momento se considerará al "FONDO" como patrón sustituto, ni tampoco al "SUJETO de APOYO" como intermediario, por lo que el "FONDO" no asume ninguna responsabilidad que pudiera presentarse en materia de trabajo y seguridad social, por virtud del presente convenio.

DÉCIMA SÉPTIMA: El presente convenio iniciará su vigencia a partir de la fecha en que todas las partes hayan firmado el mismo y estará vigente durante el tiempo necesario para el desarrollo y la conclusión del "PROYECTO", de acuerdo a lo señalado en el Anexo 2, el cual forma parte integral del presente instrumento legal, no obstante, las obligaciones a cargo del "SUJETO de APOYO" concluyen hasta que el "FONDO" expida el oficio "Acta Finiquito".

De conformidad con lo establecido en el Anexo 2 del presente Convenio, la duración del "PROYECTO" se contará a partir de la fecha de entrega de la primera ministración, y tendrá un plazo máximo de 36 meses.

La fecha de firma del presente convenio se entenderá formalizada al momento en que se cuente con la suscripción electrónica de todas y cada una de las partes que intervienen en el mismo.

DÉCIMA OCTAVA: En términos del artículo 1803 fracción I del Código Civil Federal, las partes acuerdan que su voluntad expresa para aceptar íntegramente el contenido obligacional de este Convenio, se manifiesta a través de la firma electrónica de cada una de ellas, de manera que reconocen que dicho medio constituye el conocimiento expreso de este Convenio y de

los anexos.

DECIMA NOVENA: Las partes se comprometen a guardar la más estricta confidencialidad respecto de la información que con ese carácter se intercambien, bien se trate de información escrita o verbal, necesaria para el desarrollo del "PROYECTO".

VIGÉSIMA: Los asuntos relacionados con el objeto de este convenio y que no queden expresamente previstos en sus cláusulas, ni en sus anexos, serán interpretados y resueltos de común acuerdo por las partes, apelando a su buena fe y consecución de mismos propósitos, haciendo constar sus decisiones por escrito.

VIGÉSIMA PRIMERA: Para la solución a toda controversia que se pudiera suscitar con motivo de la interpretación, ejecución y cumplimiento del presente convenio y sus anexos, y que no se resuelva de común acuerdo por las partes, éstas se someterán a las Leyes Federales vigentes y Tribunales Federales competentes de la Ciudad de México, Distrito Federal, renunciando desde ahora a cualquier otro fuero que les pudiera corresponder en razón de sus respectivos domicilios presentes o futuros.

PREVIA LECTURA Y CON PLENO CONOCIMIENTO DE SU CONTENIDO, LAS PARTES EXPRESAN SU CONSENTIMIENTO AL PRESENTE INSTRUMENTO A TRAVÉS DE LA FIRMA ELECTRÓNICA QUE A CONTINUACIÓN SE INSERTA POR CADA UNA DE ELLAS.

POR EL "EL FONDO"

POR EL "SUJETO DE APOYO"

DR. RODOLFO CANO JIMÉNEZ
SECRETARIO ADMINISTRATIVO.

DR. FERNANDO GABILONDO
NAVARRO
RESPONSABLE LEGAL

DR. GUILLERMO AGUILAR
SAHAGUN
SECRETARIO TÉCNICO.

DR. EULISES DIAZ DIAZ
RESPONSABLE TÉCNICO

C.P. MARTHA ARREDONDO URZUA
RESPONSABLE ADMINISTRATIVO

Anexo 1: Desglose Financiero

Total de etapas: \$721204

| Tipo de Recurso | Categoría del recurso | Subcategoría del recurso | Descripción de Subcategoría | Importe del recurso |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| FONDO | GCORR | 332 | Seres vivos | 50000 |
| FONDO | GCORR | 326 | Material de cons de uso direct | 140000 |
| FONDO | GINVE | 401 | Equipo de computo | 12000 |
| FONDO | GINVE | 402 | Equipo de laboratorio | 10000 |
| FONDO | GINVE | 402 | Equipo de laboratorio | 10000 |
| FONDO | GCORR | 328 | Pasajes | 20000 |
| FONDO | GCORR | 336 | Viáticos | 20000 |
| FONDO | GCORR | 305 | Apoyo para form de recur Human | 43068 |

Total de etapa: \$305068

Etapa: 002

| Tipo de Recurso | Categoría del recurso | Subcategoría del recurso | Descripción de Subcategoría | Importe del recurso |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| FONDO | GCORR | 326 | Material de cons de uso direct | 150000 |
| FONDO | GCORR | 305 | Apoyo para form de recur Human | 43068 |
| FONDO | GCORR | 328 | Pasajes | 20000 |
| FONDO | GCORR | 336 | Viáticos | 20000 |

Total de etapa: \$233068

Etapa: 003

| Tipo de Recurso | Categoría del recurso | Subcategoría del recurso | Descripción de Subcategoría | Importe del recurso |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| FONDO | GCORR | 326 | Material de cons de uso direct | 100000 |
| FONDO | GCORR | 305 | Apoyo para form de recur Human | 43068 |
| FONDO | GCORR | 328 | Pasajes | 20000 |
| FONDO | GCORR | 336 | Viáticos | 20000 |

Total de etapa: \$183068

Anexo 2: Cronograma de actividades por etapa

| Etapa # | Descripción De La Etapa | Descripción De La Meta | Actividades | Productos | Fecha inicial DD-MM-AAAA | Fecha de termino DD-MM-AAAA | Fecha informe avance y final DD-MM-AAAA |
|---------|--|---|---|---|--------------------------|-----------------------------|---|
| 001 | Durante esta primera etapa nos concentraremos en generar todo los reactivos primarios (inmunógenos, anticuerpos, estándares, trazadores radiactivos, reactivos de precipitación, etc, necesarios para concluir el proceso de validación del radioinmunoanálisis (RIA) para medir AGEs. Es importante comentar que ya | Durante esta etapa, la meta real es terminar la validación total del método analítico para poder medir AGEs en los pacientes normales, y diabéticos sin y con complicaciones. También pretendemos comenzar la recolección de las muestras de suero de los individuos de | Durante esta primera etapa nos concentraremos en a) la preparación de un nuevo lote de AGE-BSA, según los procedimientos desarrollados y ampliamente probados en nuestro laboratorio de síntesis química, purificación y caracterización molecular por fluorescencia (para ser empleado como: inmunógeno estándar, y para | El producto real de esta etapa es el método analítico en si. Es decir un Radioinmunoanálisis de competición en fase líquida de precipitación por segundo anticuerpo. Esta metodología analítica es una herramienta extremadamente útil pues es relativamente fácil de estandarizar, es muy reproducible, permite procesar simultáneamente | 01/10/2011 13-01-12 | 30/09/2012 13-01-12 | 30/09/2012 13-01-13 |

todos estos procedimientos han sido previamente desarrollados y evaluados por nuestro grupo de trabajo y tienen una efectividad comprobada. Es necesario mencionar que toda manipulación de los animales y la toma de muestra de los humanos se hará según lo sugerido y regulado por los correspondientes comités de investigación en animales y en humanos.

cada grupo experimental, una vez firmada la carta de consentimiento informado según lo dictamina el Comité de Ética para Investigación en Humanos y siguiendo los procedimientos éticos normados.

preparar el trazador radioactivo con Iodo 125), b) la inmunización de los conejos con AGE-BSA para generar la respuesta inmune humoral específica contra las estructuras AGEs sintetizadas químicamente sobre la molécula de BSA (inmunógeno: AGE-BSA), c) la producción, purificación y caracterización de los anticuerpos anti-AGEs, según los procedimientos previamente desarrollados, d) la preparación del trazador radioactivo al marcar el AGE-BSA con Iodo 125, e) el mantenimiento de la producción de los anticuerpos anti-IgG de conejo (en borregos que ya están siendo inmunizados) para ser empleados como agente de precipitación en el ensayo, f) normalización (definir dosis, tiempos de reacción, volúmenes, etc) y validación del radioinmunoensayo: 1) evaluación de su exactitud, capacidad de reconocimiento específico en la dosis correcta y 2) evaluación de su precisión, capacidad de reproducir de forma consistente los valores esperados en el mismo ensayo y en ensayos sucesivos, g) la evaluación de la estabilidad de los

grandes cantidades de muestras a costos muy bajos. Otros productos entregables son: a) un trabajo para ser presentado en un congreso nacional o internacional, b) la terminación de al menos una tesis de licenciatura, c) la preparación de un primer artículo científico relacionado con el proceso de normalización y validación del RIA de AGEs.

| | | | | | | | |
|-----|--|---|---|---|------------|------------|------------|
| | | | componentes del RIA. h) una vez creadas las condiciones, también comenzaremos la recolección de las muestras biológicas (sueros) para evaluar el estado metabólico de los pacientes y las concentraciones circulantes de AGEs. (para ello las muestras de sueros serán conservadas a -20 grados hasta ser evaluadas. | | | | |
| 002 | <p>En la segunda etapa: a) continuaremos y completaremos lo más posible el muestreo de la población a estudiar. b) Se llevará a cabo la evaluación metabólica y clínica de los pacientes para su correcta clasificación en los grupos experimentales. c) se llevará a cabo la medición de las concentraciones séricas de AGEs y se establecerán valores de referencia confiables para cada grupo experimental.</p> | <p>La meta fundamental es la recolección de la mayor parte de la muestra poblacional a estudiar y la evaluación metabólica y clínica de estos pacientes; así como el establecimiento de valores de referencia para las concentraciones séricas de AGEs en los diferentes grupos experimentales.</p> | <p>Durante esta segunda etapa: a) continuaremos y daremos un gran impulso a la recolección de las muestras de suero de los pacientes correspondientes al grupo control: individuos supuestamente sanos (que serán reclutados entre los trabajadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y sus familiares y de una encuesta coordinada por el Dr. Carlos Alberto Aguilar (subjefe del Departamento de Diabetes del INCMNSZ) entre los pobladores del Valle de México para un estudio epidemiológico de evaluación del estado metabólico de esta población, que está previsto llevarse a cabo). También se reclutarán las muestras de los pacientes diabéticos sin y con complicaciones crónicas a partir de los pacientes que acuden al servicio</p> | <p>El producto fundamental de esta etapa será la conformación, al menos parcial, de los grupos experimentales, con su análisis metabólico y clínico y los valores de referencia de las concentraciones séricas de AGEs. Otros productos entregables serían: a) al menos una segunda tesis de licenciatura o una primera tesis de maestría. b) un segundo trabajo para ser presentado en un congreso científico nacional o internacional. c) al menos la preparación de un segundo artículo científico relacionado con el establecimiento de los valores de referencia para la medición de AGEs.</p> | 01/10/2012 | 30/09/2013 | 30/09/2013 |
| | | | | | 14-01-13 | 13-01-14 | 13-01-14 |

de diabetes, nefrología, neurología y angiología de nuestra institución. Se pretende evaluar 2000 controles sanos, 1000 diabéticos sin complicaciones y 1000 diabéticos con complicaciones. b) Comenzaremos la evaluación del estado metabólico de los pacientes seleccionados (se medirán los parámetros bioquímicos de glucemia, insulinemia, perfil de lípidos, ácido úrico, creatinina, índice de filtrado glomerular, hemoglobina glicosilada, etc. Pero sobre todo, se realizará la medición de las concentraciones circulantes de AGEs con el método desarrollado en nuestro laboratorio. c) Simultáneamente comenzaremos con el análisis de los expedientes clínicos para clasificar correctamente los grupos experimentales y definir la presencia o no de otras complicaciones asociadas con la Diabetes Mellitus, tales como la hipertensión arterial, los trastornos del metabolismo de los lípidos, etc, así como el tiempo y modo de evolución, los diferentes tratamientos empleados, etc. d) Se establecerán valores de

R
①

| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|------------|------------|------------|
| | | referencia para las concentraciones circulantes de AGEs en cada grupo experimental. | | | | | |
| 003 | <p>Durante esta tercera etapa se completara todo lo relacionado con la toma de muestra, el análisis metabólico y clínico; así como la medición de las concentraciones circulantes de AGEs. Por tal razón quedará definida completamente los valores de corte para AGEs de cada grupo experimental, y su asociación con los diferentes grados de complicaciones crónicas de la diabetes, pudiéndose establecer el valor diagnóstico real de la medición de AGEs para predecir las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus.</p> | <p>La meta de esta tercera etapa, es lograr un análisis integral (metabólico y clínico) de los pacientes y su asociación con las concentraciones circulantes de AGEs) para definir el valor diagnóstico real de la medición de los productos finales de glicosilación avanzada para predecir las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus.</p> | <p>Durante esta tercera etapa se completará toda la evaluación de las características metabólicas (glicemia, insulinemia, concentraciones de hemoglobina glicosilada, ácido úrico, creatinina, filtrado glomerular, biometría hemática, etc.) y clínicas (antecedentes familiares de enfermedades crónicas, presencia o no de enfermedades crónicas que se manifiestan junto con la diabetes, tales como la hipertensión arterial, tratamientos actuales y previos; evolución, apego a los tratamientos hipoglucemiantes o de otro tipo; tiempo de evolución de las enfermedades y sobre todo de la diabetes, entre otros aspectos, de los pacientes de cada grupo experimental, así como de las concentraciones circulantes de AGEs. Por tal razón quedará definida completamente los valores de corte para AGEs de cada grupo experimental, y su asociación con los diferentes grados de complicaciones crónicas de la diabetes, pudiéndose establecer el valor diagnóstico real de</p> | <p>El producto fundamental de esta tercera etapa es la definición del valor diagnóstico real de la medición de los productos finales de glicosilación avanzada para predecir las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus. Esto nos dará la posibilidad de hacer recomendaciones en cuanto a los valores de referencia. Pudiéndose definir valores de corte para las concentraciones de AGEs bajo condiciones de normalidad (valor normal), de presencia temprana de AGEs en la circulación por encima de los valores normales (valores limítrofes asociados a un riesgo moderado) y de valores elevados de AGEs, que comienzan a asociarse con las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus (valor alto, alto riesgo). Otros productos entregables serían: a) al menos una tercera tesis de licenciatura, ó una segunda tesis de maestría ó especialidad; ó una tesis de doctorado en ciencias. b) un tercer trabajo para ser presentado en un congreso científico nacional o internacional. c) al</p> | 01/10/2013 | 30/09/2014 | 30/09/2014 |
| | | | | | 14-01-14 | 13-01-15 | 12-01-15 |

(0134)



Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN

SALVADOR ZÚBIRAN

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO
DE PROYECTOS

15 ABR 2012

FECHA DE RECEPCIÓN: 11/01/2012

CLAVE: BRE-557-12/15-1

TÍTULO: Desarrollo y validación de un inmunoensayo para la cuantificación de productos finales de glicosilación avanzada: evaluación de su valor diagnóstico para predecir las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Diaz Diaz Eulises

DEPARTAMENTO O SERVICIO: DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Desarrollo Tecnológico

PATROCINADORES:

| Patrocinador | Cantidad |
|--|---------------|
| CONACYT FONDO SECTORIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL | \$ 721,204.00 |

VIGENCIA DEL PROYECTO: Del 13/01/2012 al 12/01/2015

| | Trimestre 1 | Trimestre 2 | Trimestre 3 | Trimestre 4 |
|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Primer año | \$ 305,068.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 |
| Segundo año | \$ 233,068.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 |
| Tercer año | \$ 183,068.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 |

| COSTO TOTALES DE LA INVESTIGACIÓN | | INSTITUCIONES PARTICIPANTES | |
|--|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Persona | \$ 129,204.00 | | |
| (sueldos y sobresueldos al personal) | | | |
| Equipos | \$ 32,000.00 | | |
| (de laboratorio, cómputo, transporte, etc.) | | FIRMAS | |
| Materiales | \$ 390,000.00 | | |
| (reactivos, consumibles, desechables, etc.) | | Investigador responsable | Jefe de Departamento |
| Animales | \$ 50,000.00 | | |
| (adquisición, cuidado, procedimientos, etc.) | | Comité de Investigación en Humanos | Comité de Investigación en Animales |
| Estudios | \$ 0.00 | | |
| (de laboratorio, gabinete, especiales etc.) | | Director de Investigación | Director General |
| Viáticos | \$ 120,000.00 | | |
| (reuniones científicas y trabajo de campo) | | | |

7/05/2012

Protocolo en Extenso.

Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social
SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT.

Convocatoria: S0008-2011-1

Solicitud: 161976

Título:

"Desarrollo y validación de un inmunoensayo para la cuantificación de productos finales de glicosilación avanzada: evaluación de su valor diagnóstico para predecir las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus".

Responsable Técnico:

Dr. Eulises Díaz Díaz, Departamento de Biología de la Reproducción, INCMNSZ.
Investigador en Ciencias Médicas "C".
Miembro del SNI, Nivel I.

Sujeto de Apoyo:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Antecedentes:

Los Productos Finales de Glicosilación Avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés), son estructuras moleculares complejas que se forman en la circulación de los pacientes con diabetes no controlada, como consecuencia del estado de hiperglicemia sostenida durante largos períodos de tiempo, por interacciones no enzimáticas de la glucosa y otros azúcares reductores, con los grupos amino de las proteínas séricas y de la matriz extracelular, fundamentalmente de los órganos del sistema circulatorio y renal. Estos cambios modifican las características química-físicas y por tanto las funciones de las proteínas glicosiladas y a su vez de los órganos afectados.

En las últimas décadas, la investigación biomédica ha aportado gran información en lo referente a la participación de los AGEs en las complicaciones cardiovasculares y renales de los pacientes diabéticos; y han sido considerados como un elemento que favorece de forma significativa el proceso de envejecimiento acelerado y por tanto de las complicaciones crónicas de los pacientes diabéticos.

Los AGEs son estructuras que se forman lentamente por lo que requieren concentraciones elevadas de glucosa sostenidas en el tiempo, por lo que cuando se forman reflejan mejor el deterioro prolongado del estado de la glicemia y por tanto se asocia con daños tisulares en períodos de tiempos largos. Aparentemente, los AGEs pueden mantenerse en la circulación hasta un año después de su síntesis, y su actividad nociva de entrecruzamiento con otras proteínas y de depósito en los tejidos, continúa aún después de que las concentraciones séricas de glucosa regresen a su valor normal como consecuencia de un tratamiento médico efectivo. Por tal razón, los AGEs son sin duda alguna un mejor indicador del estado de control glicémico a largo plazo y del daño acumulado en los tejidos del paciente diabético.

Conocer las concentraciones séricas de AGEs en el paciente diabético, constituirá una herramienta de gran utilidad para el control de la enfermedad y la prevención de las complicaciones cardiovasculares y renales de los pacientes diabéticos; así como contribuirá a la disminución de la incidencia de muerte de estos pacientes debido a las complicaciones propias de la enfermedad.

A pesar de ello, debido a complicaciones metodológicas, aún no se cuenta con un método comercial para medir de forma confiable, las concentraciones circulantes de AGEs, que permita establecer su relación con el nivel de gravedad de las complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus.

La falta de preparaciones estándares de referencia, así como dificultades prácticas para la generación de anticuerpos específicos contra AGEs, han sido el talón de Aquiles para poder contar con una metodología confiable de uso rutinario para el monitoreo de las concentraciones circulantes de AGEs. Esto es debido a que los AGEs son mezclas complejas de estructuras moleculares diversas, con diferentes velocidades de formación y capacidad de emitir fluorescencia o realizar entrecruzamientos con otras proteínas. Por tal razón algunos AGEs sintetizados "*in vitro*" en grandes cantidades no han mostrado tener valor diagnóstico, mientras que otros, en los que sí se ha visto una relevante asociación con el estado metabólico del paciente diabético y pudieran ser utilizados como marcadores