1. **RESUMEN DESCRIPTIVO DEL PROYECTO**

**Presentar los rasgos sobresalientes del proyecto (objetivos, principales tareas, plazo de ejecución estimado, y toda otra información relevante que permita tener una idea acabada del proyecto y el impacto del mismo en la empresa**

El objetivo técnico de este proyecto consiste en desarrollar ImmSys: una plataforma de simulación y análisis de datos de sistemas experimentales en Inmunología. ImmSys vendrá con una funcionalidad estándar la cual se espera cubra los mecanismos inmunológicos y las manipulaciones experimentales más comunes.

ImmSys irá ampliando su librería estándar de patógenos, vías de regulación y manipulaciones experimentales conocidas en la literatura inmunológica a través del desarrollo de módulos especializados. Dentro de este proyecto desarrollaremos un primer módulo, ImmMtb, focalizado en la respuesta inmune frente a M. tuberculosis.

ImmSys e ImmMtb están orientados al mercado de investigación tanto académico como industrial. El software se distribuirá en código abierto, licenciándose la distribución de los binarios. Nuestro plan de negocios contempla que luego de finalizar este proyecto, desarrollaremos otros módulos a partir de contratos con instituciones interesadas en que esto ocurra. También contemplamos estimular la formación de una comunidad que de desarrolladores que irán desarrollando otros módulos.

Estos módulos, serán incorporados a la librería pública de ImmSys luego de un tiempo especificado en el el contrato correspondiente.

ImmSys brindará

ImmSys e ImmMtb: un primer módulo de ImmSys especializado en el análisis de la respuesta inmune frente a M. tuberculosis.

ImmSys está compuesto por 9 sub-módulos: ImmCell (simulador de los procesos internos de los distintos tipos celulares), ImmAg (simulador de los antígenos, patógenos y otros agentes antigénicos), ImmMedia (simulador del medio que contiene a las células y de las sustancias que lo componen), ImmMec (permite describir mecanismos inmunológicos alternativos que involucran elementos de ImmMedia e ImmCell), ImmExp (simulador de manipulaciones experimentales y lector de datos experimentales), ImmBay (análisis estadísticos Bayesianos que compara experimentos virtuales y reales) y, ImmIO (importación/exportación de datos), ImmCon (interfaz de consola) e ImmGUI (interfaz gráfica).

El objetivo económico consiste en posicionar a ImmSys dentro del mercado global de software de análisis y simulación en inmunología tanto en segmento académico como en el industrial. ImmMtb nos insertará fuertemente en el mercado de la tuberculosis (área de expertise del grupo emprendedor que representa un 4% del mercado total). Con el desarrollo paulatino de nuevos módulos específicos a otras áreas de la inmunología, nos iremos expandiendo a otros mercados. Se espera, de un mercado potencial de U$D 20 millones anuales para aplicaciones de simulación y análisis de datos en inmunología, una penetración de un 1-5% en dos años y un 3-10% en cinco.

Un tercer objetivo de este proyecto es estimular la formación de una comunidad de desarrolladores de código abierto de ImmSys y fundamentalmente nuevos módulos.

Principales tareas

1. Especificar, diseñar e implementar ImmCell, una librería que simula los distintos comportamientos (proliferación, apoptosis, secreción de citoquinas y quemoquinas, activación etc) y tipos celulares (monocitos, linfocitos T, células NK, dendríticas) de la respuesta inmune de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

2. Especificar, diseñar e implementar ImmAg, una librería de antígenos (proteínas, lípidos, glúcidos, lipopolisacáridos, etc), patógenos y otros agentes antigénicos (bacterias, virus, parásitos, priones, células cancerosas). Esta librería simula los distintos comportamientos de los antígenos (degradación, internalización, etc) y de patógenos y otros agentes (proliferación, mecanismos de evasión, producción de toxinas, mecanismos de mortalidad, etc) de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

3. Especificar, diseñar e implementar ImmMedia, una librería que permita simular el estado del medio celular y sus componentes (citoquinas, quemoquinas, distintos antigenos, anticuerpos bloqueantes o estimulantes, etc) en la respuesta inmune de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

4. Especificar, diseñar e implementar ImmMec, una librería que permite especificar distintos mecanismos alternativos de la respuesta inmune. Los mecanismos son transmitidos y ejecutados por las librerías lmmCell e ImmMedia.

5. Especificar, diseñar e implementar ImmExp, una librería que describe las distintas manipulaciones experimentales que se realizan en los experimentos convencionales y que simula los mismos.

6. Especificar, diseñar e implementar ImmBay, una librería de estadística bayesiana que permite determinar la contribución relativa de los distintos mecanismos de respuesta inmune para explicar los experimentos convencionales.

7. Especificar, diseñar e implementar ImmPlot, una librería de representaciones gráficas de los resultados de experimentos virtuales y reales.

8. Especificar, diseñar e implementar ImmCon, una librería de comandos de consola que permite acceder a las demás librerías y que permite correr además scripts.

9. Especificar, diseñar e implementar ImmGUI, una interfaz gráfica, intuitiva, eficaz y rápida que permita importar datos experimentales, construir mecanismos inmunológicos, simular la respuesta inmune y realizar análisis estadísticos, incluyendo la obtención de los parámetros del sistema que mejor predicen los datos experimentales.

10 Lanzar una versión beta de SimMtb para su uso dentro de la comunidad académica y comercial que trabaja en la inmunología de la tuberculosis.

**Plazo de ejecución 24 meses.**

**Información relevante impacto del proyecto en la empresa**

**El sistema inmune es extremadamente complejo. Cada vez conocemos un mayor número de**

**El objetivo del proyecto consiste en desarrollar un producto que**

**1) Especificar, diseñar e implementar SimMtb, una herramienta basada en agentes que simula el comportamiento del sistema inmunológico durante la respuesta a Mycobacterium tuberculosis. 2) Especificar, diseñar e implementar el entorno gráfico para la aplicación del software de manera que pueda ser utilizada por un usuario no experto en software. SimMtb será distribuido bajo licencia dual (GPL y licencias comerciales) con un modelo de negocio basado en el “software como servicio”. El beneficio económico se obtendrá a través de proporcionar consultoría, formación y desarrollos a medida de los usuarios así como de la venta de licencias comerciales. A su vez se buscarán empresas que promocionen (sponsors) el desarrollo de software especializado con determinadas características de su interés. El equipo de trabajo cuenta con personal calificado para responder a las necesidades del cliente.**

**Objetivos:**

**1) Especificar, diseñar e implementar SimMTB, una herramienta basada en agentes que simula el comportamiento del sistema inmunológico durante la respuesta a Mycobacterium tuberculosis. 2) Especificar, diseñar e implementar el entorno gráfico para la aplicación del software de manera que pueda ser utilizada por un usuario no experto. SimMTB será distribuido bajo licencia GPL con un modelo de negocio basado en el “software como servicio”. El beneficio económico se obtendrá a través de proporcionar consultoría, formación y desarrollos a medida de los usuarios. A su vez se buscarán empresas que promocionen (sponsors) el desarrollo de software especializado con determinadas características de su interés. El equipo de trabajo cuenta con personal calificado para responder a las necesidades del cliente.Las tarifas serán diferenciadas según los usuarios sean de países de Altos ingresos o de Ingresos Medios o menores y según el uso sea académico y educativo o comercial e industrial.**

**Principales tareas**

**Plazo de ejecución estimado: 24 meses**

**Principales tareas**

**1. Especificar, diseñar e implementar ImmBay, una librería de estadística bayesiana para la simulación del sistema inmune. Entre otras funciones, esta librería incluirá una implementación del algoritmo Macroscópico Recursivo (Moffatt 2007). Este algoritmo, toma como input un registro macroscopico y un modelo dinámico y entrega como output los parámetros del modelo cinético que mejor ajustan a los datos.**

**2. Especificar, diseñar e implementar SimIO, una librería para la importación y exportación de datos y modelos cinéticos y para la exportación de resultados.**

**3. Especificar, diseñar e implementar SimLA, una librería de Álgebra lineal que sirva de base para otras librerías**

**4. Especificar, diseñar e implementar SimPlot, una librería de representaciones gráficas de los distintos parámetros de simulación del sistema, modelos cinéticos y resultados estadísticos.**

**5. Especificar, diseñar e implementar SimRemote, una librería que permita el manejo remoto de clusters para delegar la ejecución de los cálculos ejecutados fundamentalmente por SimBay.**

**Estas cinco librerías componen SimLib.**

**7. Caracterizar las condiciones en las cuales la librería estadística entrega valores confiables. Se explorarán los rangos de condiciones que se utilizan habitualmente en el trabajo experimental. También se determinará que grado de complejidad de mecanismos moleculares se puede tratar con robustez.**

**8. Especificar, diseñar e implementar SimConsole, una interfaz simple de consola que permita importar datos experimentales, construir modelos cinéticos, simular registros y realizar análisis estadísticos en clusters remotos, incluyendo la obtención de los parámetros cinéticos que mejor predicen los datos experimentales.**

**8. Especificar, diseñar e implementar SimR, una interfaz gráfica, intuitiva, eficaz y rápida que permita importar datos experimentales, construir modelos cinéticos, simular registros y realizar análisis estadísticos en clusters remotos, incluyendo la obtención de los parámetros cinéticos que mejor predicen los datos experimentales.**

**Plazo de ejecución estimado: 24 meses**

**Dos problemas originaron este proyecto. Por un lado, la complejidad del sistema inmune, por la cual resulta imprescindible contar con herramientas informáticas para poder integrar la información obtenida de diversas fuente experimentales. necesidad de implementar el algoritmo Macroscópico Recursivo, recientemente publicado por el director del proyecto en la revista Biopysical Journal (se adjunta el mismo con el curriculum vitae). Este algoritmo permite obtener información cinética de las fluctuaciones aleatorias en el número de receptores o canales iónicos activos. De este modo se reduce en un factor 10 el número de registros de electrofisiología necesarios para obtener una dada precisión en la determinación de las constantes cinéticas. Además permite comparar modelos cinéticos alternativos bajo fundamentos estadísticos sólidos. A pesar de todas estas ventajas, el algoritmo no ha sido usado aún por la comunidad académica. Según nuestro análisis, esto se debe a la dificultad conceptual de su implementación. Nos motiva subsanar este problema.**

**Por otro lado, la falta de una librería en código abierto de cinética molecular. Una librería que sea a la vez clara, eficiente y robusta podría encontrar uso en otras áreas importantes de la biología, como la bioinformática.**

**Otros programas ejecutan todas las otras funciones Existen paquetes estadísticos realizan muchas de las funciones propuestas (Synaptosoft, QuB, y HJCfit), pero no ofrecen librerías de código abierto y no implementan el algoritmo Macroscopico Recursivo.**

**La caracterización cinética del efecto de nuevas drogas sobre los receptores y canales iónicos es una tarea rutinaria en las empresas farmacéuticas. Los experimentos de caracterización cinética son extremadamente caros ya que requieren personal altamente especializado. Una reducción en 10 veces el número de ensayos necesarios para la adecuada caracterización de las drogas representa un ahorro altamente significativo para las empresas. Este ahorro justificará desde el punto de vista económico de las empresas farmacéuticas la onerosa adquisición de licencias de este paquete. La caracterización cinética del efecto de nuevas drogas sobre los receptores y canales iónicos es una tarea rutinaria en las empresas farmacéuticas. Los experimentos de caracterización cinética son extremadamente caros ya que requieren personal altamente especializado. Una reducción en 10 veces el número de ensayos necesarios para la adecuada caracterización de las drogas representa un ahorro altamente significativo para las empresas. Este ahorro justificará desde el punto de vista económico de las empresas farmacéuticas la onerosa adquisición de licencias de este paquete.**

**El marco teórico se basa en la hipótesis de que es posible construir modelos computacionales que representen con creciente grado de aproximación cada uno de los conceptos, hipótesis y experimentos de la inmunología. La idea detrás de este enfoque consiste en representar en modelos numérico-computacionales una simplificación representativa del sistema inmunológico que se trata de analizar y simular su evolución en el tiempo de manera de poder predecir resultados experimentales. Es decir que los modelos computacionales deben ser lo suficientemente complejos (deben tener un número suficiente de parámetros) como para poder ajustar dentro del error experimental los resultados obtenidos en el sistema experimental. Esta aproximación ha sido publicada por el grupo emprendedor en la prestigiosa revista Biophysical Journal.**

**Nuestra estrategia para mantenernos en el mercado se basará en la innovación permanente en cuanto a las prestaciones analíticas y en la menor base de costos laborales de los profesionales programadores en Argentina.**

**2. OBJETIVOS DEL PROYECTO**

**Explicar qué se pretende lograr con el proyecto; esto es, cuáles son sus objetivos. Se deben explicitar los objetivos económicos y técnicos.**

**En lo referente a los objetivos técnicos se deberá indicar el alcance del proyecto, los módulos que lo compondrán y sus funcionalidades.**

**Los objetivos económicos están relacionados a impactos en el posicionamiento económico de los beneficiarios, como por ejemplo, apertura a nuevos mercados, profundización de mercados actuales, etc.**

**Imm**

**El producto se distribuirá bajo código abierto gratuitamente para fines académicos y bajo licencia comercial para fines comerciales. Se apunta a obtener el beneficio económico a través de proporcionar consultoría, formación y desarrollos a medida de los usuarios.**

**A más largo plazo, se capitalizará la experiencia y el prestigio obtenidos para penetrar en el amplio mercado de los ensayos clínicos de la industria farnacéutica de manera de simular el comportamiento del sistema inmune en respuesta a drogas y vacunas. Esto resultará en un gran beneficio para los laboratorios farmacéuticos quienes podrán ahorrar millones de dólares en pruebas experimentales de nuevas drogas que pueden ser descartadas previamente gracias a la simulación.**

**Desde el punto de vista técnico nuestros objetivos son 1) especificar, diseñar, e implementar un sotware estócastico basado en agentes que a partir de la utilización de estadistica bayesiana pueda predecir el comportamiento del sistema inmunológico 2) especificar, diseñar, e implementar su entorno gráfico que permita a usuarios inexpertos utlilizar el software con sencillez a través de una interfase gráfica. 3) Caracterizar los sistemas en los cuales la estadística entrega valores confiables. Se explorarán los rangos de condiciones que se utilizan habitualmente en el trabajo experimental. También se determinará que grado de complejidad de mecanismos moleculares se puede tratar con robustez.**

**Objetivos económicos: SimMTB nos permitirá insertarnos en un segmento muy definido e importante del mercado del software científico en inmunología con un producto de altísima calidad técnica. El contacto con los clientes a partir de estos productos servirá el doble propósito de conocer íntimamente las necesidades de la academia y la industria y para posicionarnos de modo de crecer dentro del mercado internacional del software aplicado a las industrias farmacéuticas.**

**1. DIAGNÓSTICO**

En este punto se debe presentar el diagnóstico que da origen al proyecto, haciendo constar, tanto las debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades del emprendimiento, como las posibilidades que surgen del mercado y del horizonte tecnológico del sector productivo.

Al redactar el diagnóstico, se debe:

1. Describir ***el problema o necesidad*** que da origen al proyecto, y la ***situación actual*** de los solicitantes en relación con el proyecto.
2. Mencionar las principales ***características del sector productivo*** en el que se encuadra el proyecto, con especial referencia a las características del mercado correspondiente. Se debe dar una idea de la problemática del sector en la región y si es posible en la Argentina.
3. Describir ***el potencial exportador del emprendimiento***  a partir de la situación actual del mercado extranjero y de sus requerimientos.

(No más de 400 palabras)

**La tuberculosis afecta 1/3 de la población mundial, causando 2 millones de muertes anualmente. La única vacuna disponible, la BCG ha demostrado eficacia variable. Así, urge la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de control, como nuevas vacunas efectivas y una inmunoterapia adicional. Estos desarrollos dependen de una comprensión de los mecanismos de la respuesta inmune del hospedador.**

**Son necesarias herramientas computacionales que permitan la integración del conocimiento de diversas fuentes experimentales en una imagen cohesiva del comportamiento celular a través del tiempo. El modelado computacional de las vías celulares juega un rol clave para este propósito. En la inmunología no existe en el mercado una aplicación computacional que permita integrar el conocimiento existente en la literatura en un modelo matemático de simulación combinado con herramientas de la estadística Bayesiana. Es nuestro objetivo llenar este vacío empezando por un modelado cuidadoso de la respuesta inmune frente a M. tuberculosis.**

**Una aplicación computacional de esta naturaleza puede poseer numerosas aplicaciones, una de las cuales es poner a prueba drogas y vacunas de manera virtual, algo de gran valor económico tanto en el ámbito empresarial como para los organismos gubernamentales. Muchas drogas que superan las primeras fases de los ensayos clínicos, no logran superar las fases subsiguientes lo cual es extremadamente costoso para las farmacéuticas. La detección temprana de posibles inconvenientes a través de ensayos virtuales permitiría un ahorro significativo a las empresas farmacéuticas.**

**La fortaleza del proyecto radica en la elevada calificación del grupo Emprendedor y el adecuado balance de sus aéreas de conocimiento. El grupo combina a Investigadores reconocidos en las áreas de inmunología (V. García) y en métodos estadísticos bayesianos y de simulación computacional (L. Moffatt) junto con jóvenes profesionales y estudiantes avanzados en ambas áreas (D. Fernández y G. Raposo) y en el área de negocios (G. Orrillo).**

**Las empresas farmacéuticas invierten anualmente más de 6 mil millones de dólares en tecnologías de simulación y análisis de datos, dado que buscan reducir sustancialmente los elevados costos de screening y caracterización de nuevos fármacos. En la Argentina, como en otros países de la región, las grandes compañías farmacéuticas no hacen investigaciones de alto valor agregado. Este proyecto apunta a satisfacer las necesidades del mercado internacional principalmente Estados Unidos y Europa. El contacto con dichas compañías será a través de la inserción de la Dra. Verónica García en la comunidad científica de inmunología, la cual se halla en contacto permanente con la industria farmacéutica.**

**2. OBJETIVOS DEL PROYECTO**

Explicar qué se pretende lograr con el proyecto; esto es, cuáles son sus objetivos. Se deben explicitar los objetivos económicos y técnicos.

En lo referente a los objetivos técnicos se deberá indicar el alcance del proyecto, los módulos que lo compondrán y sus funcionalidades.

Los objetivos económicos están relacionados a impactos en el posicionamiento económico de los beneficiarios, como por ejemplo, apertura a nuevos mercados, profundización de mercados actuales, etc.

El objetivo técnico de este proyecto consiste en desarrollar ImmSys: una plataforma de simulación y análisis de datos de sistemas experimentales en Inmunología e ImmMtb: un primer módulo de ImmSys especializado en el análisis de la respuesta inmune frente a M. tuberculosis. ImmSys está orientado al mercado de investigación tanto académico como industrial. El software se distribuirá en código abierto, licenciándose la distribución de los binarios.

ImmSys está compuesto por 9 sub-módulos: ImmCell (simulador de los procesos internos de los distintos tipos celulares), ImmAg (simulador de los antígenos, patógenos y otros agentes antigénicos), ImmMedia (simulador del medio que contiene a las células y de las sustancias que lo componen), ImmMec (permite describir mecanismos inmunológicos alternativos que involucran elementos de ImmMedia e ImmCell), ImmExp (simulador de manipulaciones experimentales y lector de datos experimentales), ImmBay (análisis estadísticos Bayesianos que compara experimentos virtuales y reales) y, ImmIO (importación/exportación de datos), ImmCon (interfaz de consola) e ImmGUI (interfaz gráfica).

El objetivo económico consiste en posicionar a ImmSys dentro del mercado global de software de análisis y simulación en inmunología tanto en segmento académico como en el industrial. ImmMtb nos insertará fuertemente en el mercado de la tuberculosis (área de expertise del grupo emprendedor que representa un 4% del mercado total). Con el desarrollo paulatino de nuevos módulos específicos a otras áreas de la inmunología, nos iremos expandiendo a otros mercados. Se espera, de un mercado potencial de U$D 20 millones anuales para aplicaciones de simulación y análisis de datos en inmunología, una penetración de un 1-5% en dos años y un 3-10% en cinco.

Un tercer objetivo de este proyecto es estimular la formación de una comunidad de desarrolladores de código abierto de ImmSys y fundamentalmente nuevos módulos.

300

**3. Antecedentes, originalidad del proyecto Y Justificación tecnológica del proyecto**

Indicar tecnología y metodología de desarrollo.

Indicar si existen antecedentes locales e internacionales que permitan sustentar la solución tecnológica elegida en este proyecto, llevadas a cabo por el grupo técnico interviniente u otros.

Explicitar si la tecnología es de uso libre o restringido, si existen patentes directamente relacionadas con la alternativa tecnológica elegida, en el nivel nacional, y en lo posible, internacional.

Justificar la alternativa tecnológica escogida, demostrando haber considerado otras posibilidades, indicando las ventajas y desventajas de cada una.

Indicar si ya existe un prototipo.

500

La necesidad que da origen al proyecto está dada en la falta de herramientas computacionales exploratorias y analíticas en inmunología experimental. Uno de los emprendedores (DFDP) tenía grandes dificultades para discernir la contribución relativa de distintos mecanismos de regulación del sistema inmune frente a *M. tuberculosis*. Esta frustración dio lugar a una colaboración entre dos grupos de Investigación de la FCEN UBA (uno de Inmunología Celular y Molecular -VEG-, el otro con experiencia en Sistemas Complejos –LM-) para desarrollar nuevas herramientas estadísticas que permitan obtener información más precisa acerca del peso relativo de cada vía de señalización. Esta colaboración dio origen a un proyecto de Investigación financiado por el CONICET con una beca doctoral tipo II.

Al formular dicho proyecto nos damos cuenta que no hay disponible en el mercado global un software que simule con precisión los mecanismos inmunológicos en respuesta a una bacteria intracelular como *M. tuberculosis* y que utilice estadística Bayesiana para analizar los resultados experimentales. Dado que existe un mercado con esta necesidad insatisfecha surge la idea de hacer un emprendimiento de transferencia tecnológica que cubra esta necesidad. El mismo consiste en desarrollar un software científico que implemente técnicas bayesianas al servicio de la simulación de la respuesta inmune a *M. tuberculosis* y que sea fácilmente extensible a otras áreas de la inmunología.

El marco teórico del desarrollo propuesto se basa en la hipótesis de que es posible construir modelos computacionales que representen con creciente grado de aproximación cada uno de los conceptos, hipótesis y experimentos de la inmunología. Estos modelos computacionales representarían los mecanismos demostrados e hipotéticos dada la información a priori que se tiene. La idea detrás de este enfoque consiste en representar en modelos numérico-computacionales una simplificación representativa del sistema inmunológico que se trata de analizar y simular su evolución en el tiempo para compararlo con resultados experimentales. Es decir que los modelos computacionales deben ser lo suficientemente complejos (deben tener un número suficiente de parámetros) como para poder ajustar dentro del error experimental los resultados obtenidos en el sistema experimental. Esta aproximación ha sido aplicada con éxito por LM para determinar los parámetros que definen la cinética de receptores sinápticos dando lugar a una publicación en Biophysical Journal y a un proyecto FONSOFT Emprendedores (NA 166/08).

Se combinarán dos enfoques tecnológicos: la simulación basada en agentes (ImmCell, ImmAg, ImmMedia, ImmMec e ImmExp) y la estadística Bayesiana (ImmMec, ImmExp e ImmBay). Todas estas subunidades serán programadas en C++, por la necesidad de un código rápido y reusable. Dada su expresividad y su lentitud Python podría en un futuro envolver la aplicación pero no sirve para codificar su motor. Java es una alternativa factible, pero C++ tiene mayor expresividad sintáctica y es algo más rápido. Sólo para el entorno gráfico (ImmGUI) se usará la librería Qt. Se minimizará la dependencia de los submódulos de ImmSys, de modo de que sea fácil correrlo en clusters lejanos.

Con la intención de generar una comunidad de desarrolladores ImmSys e ImmMtb serán distribuidos como código abierto.

**4. Factores o circunstancias críticas**

Indicar los principales factores y hechos que podrían poner en peligro la posibilidad de éxito en el logro de los objetivos técnicos del proyecto.

300

**Ningún proyecto está libre de riesgo: siempre pueden surgir circunstancias propias o bien de la dinámica del proyecto, o bien de la dinámica del grupo emprendedor, o bien de la dinámica de los clientes o bien de la dinámica de la economía o bien cualquier combinación de las mismas que ponen en peligro el proyecto.**

**1. Dinámica del proyecto en sí. Hay infinitas formas en que se puede complicar este proyecto de manera de hacerlo fracasar. Una forma es no saber cambiar a tiempo una mala especificación inicial. El otro extremo es cambiar las especificaciones todo el tiempo. Saber encontrar el punto de equilibrio es la base del éxito. En este sentido contamos con la experiencia de dos Investigadores formados para conducir este proyecto.**

**2. Dinámica del grupo emprendedor. Un riesgo es que algún emprendedor abandone el emprendimiento. Este riesgo está aminorado por el hecho de que los emprendedores claves están vinculados académicamente en la concreción de una tesis doctoral.**

**3. Dinámica de los clientes. Existe un riesgo de que no se forme una comunidad de desarrolladores de módulos de ImmSys. Existe el riesgo de que el producto no logre aceptación en el mercado. El hecho de que ImmSys tiene un gran potencial de aumentar la productividad de sus posibles clientes (tanto desarrolladores como consumidores) aminora este riesgo.**

**4. Dinámica de los competidores. El riesgo está en que salgan a competir productos de grandes compañías. Sin embargo es probable que las mismas intenten negociar con nosotros primero.**

**5. Antecedentes del equipo de trabajo**

Indicar los antecedentes y experiencia previa del equipo de trabajo a cargo del proyecto. En especial, destacar los antecedentes de éstos relacionados con el tema que ocupa el proyecto con el objeto de garantizar la ejecución del mismo.

**Anexar** Curriculum Vitae de aquellos participantes que realicen un aporte sustantivo al proyecto.

**La fortaleza del proyecto radica en la elevada calificación del grupo Emprendedor y el adecuado balance de sus aéreas de conocimiento. El grupo combina a Investigadores reconocidos en las áreas de inmunología (V. García) y en métodos estadísticos bayesianos y de simulación computacional (L. Moffatt) junto con jóvenes profesionales y estudiantes avanzados en ambas áreas (D. Fernández y G. Raposo) y en el área de negocios (G. Orrillo).**

El grupo se formó alrededor de la idea de colaborar en la creación de un software que simule la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis*, utilizando técnicas de estadística bayesiana para discernir el peso relativo de distintas vías de señalización con fines puramente académicos. Luego de charlas surgió la idea de que este software podría ser comercializado en el mercado internacional, especialmente si es generalizable a otras bacterias intracelulares. Un estudio de mercado mostro que no existen productos similares y que existe un mercado latente de U$D 20 millones. De este modo, nos planteamos la posibilidad de obtener financiamiento para desarrollar esta herramienta necesaria para el trabajo de investigación, y nos entusiasmó la idea de formar una empresa y así lograr llenar el vacío de emprendimientos de alto valor agregado que necesita la Argentina para crear riquezas y fuentes de trabajo genuinas.

Dirige este proyecto el Dr Luciano Moffatt, Investigador Adjunto del INQUIMAE FCEN, CONICET y titular de un proyecto FONSOFT Emprendedores 2008. El grupo emprendedor está formado por la Dra. Verónica García, Investigadora Independiente del CONICET y profesora Adjunta del Departamento de Química Biológica de la FCEN UBA; el Lic, Darío Fernández Do Porto, estudiante de doctorado de Química Biológica cuyo tema de trabajo da origen a este proyecto, Gonzalo Raposo, estudiante de computación científica interesado en el proyecto y Gustavo Orrillo, programador con una maestría en Negocios, quien nos asesora en el área comercial.

Se anexan los curriculum vitae de los integrantes.

**6. AVANCE TECNOLÓGICO**

Indicar el grado de innovación del proyecto.

Y justificar en hoja aparte

La combinación de modelos basados en agentes y estadística Bayesiana para la modelización y análisis del sistema inmunológico es una aproximación novedosa no solo a nivel local sino internacional. Realizamos una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la base de datos WebOfScience del ISI y no encontramos publicaciones que combinaran modelos basados en agentes y estadística Bayeasiana para el sistema inmunológico. De una búsqueda intensiva en la web, tampoco encontramos un software que cumpla dichas características.

**7. PRINCIPAL INFRAESTRUCTURA FISICA Y EQUIPAMIENTO PRODUCTIVO**

Describir la infraestructura y equipamiento disponible, y la infraestructura y equipamiento necesarios para llevar adelante el proyecto.

**8. TECNOLOGIAS Y PRINCIPALES PROCESOS EN USO**

Describir las tecnologías que domina actualmente la unidad ejecutora, y las tecnologías cuyo dominio se requiere para llevar adelante el proyecto.

La unidad ejecutora domina actualmente todas las tecnologías que se requieren para llevar adelante este proyecto.

1. Se dominan las técnicas de inmunología experimental que van a ser simuladas por ImmExp. Se poseen los conocimientos teóricos acerca de los mecanismos inmunológicos que son necesarios para el desarrollo de los submodulos ImmCell, ImmAg, ImmMedia, ImmMec así como las vías de regulación de la respuesta inmunológica durante la tuberculosis, necesarias para el desarrollo del módulo ImmMtb. La Dra V. García y el Lic D. Fernández dominan estas todas estas tecnologías.
2. Simulación basada en agentes. Esta tecnología es necesaria para simular los distintos componentes de ImmSys. L. Moffatt domina esta técnica a partir de su estadía en el Centro de Sistemas Complejos de la Universidad de Michigan.
3. Aplicación de la estadística Bayesiana a problemas biológicos, necesarios para el desarrollo de ImmBay. L. Moffatt domina esta técnica como surge de sus publicaciones.
4. Suficiente dominio de C++ como para realizar este proyecto. L. Moffatt y Gustavo Raposo acreditan experiencia en este lenguaje.

**9. Vinculación tecnológica:**

Indicar el grado de vinculación con Instituciones Nacionales públicas o privadas de investigación y desarrollo acreditadas para el desarrollo de este proyecto.

**10. INSCRIPCióN EN EL RéGIMEN DE LA LEY 25.922 (EN el caso de UNA empresa)**

Indicar si la empresa está inscripta en el régimen de promoción de la Ley 25.922.

**11. ESCALA ECONÓMICA (En El caso de UNA empresa)**

Indicar el nivel máximo de valor de las ventas totales anuales del último ejercicio fiscal, excluido el Impuesto al Valor Agregado y el impuesto interno que pudiera corresponder, expresado en PESOS ($).

**12. PROMOCIÓN DE LA INTERDISCIPLINA**

Indicar si la unidad ejecutora es interdisciplinaria (con disciplinas acordes a los requerimientos del proyecto).

.

**13. ÁREAS ESTRATÉGICAS**

Indicar si el proyecto está destinado a alguna de las siguientes áreas estratégicas o no:

Videojuegos, Agroindustria, Informática industrial, Bioinformática, Medicina y salud, Telefonía inalámbrica y celular, Internet inalámbrica y móvil, Seguridad, Gobierno electrónico, GIS, Procesamiento de imágenes y señales, Turismo.

**14. Descripcion de las tareas a desarrollar en cada etapa**

Indicar los métodos y las técnicas que habrán de utilizarse para el logro de los objetivos propuestos. La descripción de la metodología debe permitir la comprensión, desde el punto de vista tecnológico, de las características centrales del proyecto.

Este punto, por lo tanto, debe contener un desarrollo preciso de las etapas a seguir para el logro de los objetivos propuestos, la secuencia de tales etapas y una explicación de los aspectos tecnológicos más destacados de cada una de ellos.

Completar el desarrollo de este punto con una lista de las etapas en el cuadro correspondiente, **(remitirse a planilla 16.10- formulario Excel)** identificando cada etapa con una letra, que será puesta en la casilla denominada código de etapa. Deben considerarse como etapas aquellas que dan lugar a un resultado tangible -parcial o final- del proyecto. Ejemplo: diseño de módulo X, pruebas unitarias de Y, etc. Las actividades que componen cada etapa se deben explicitar en el punto siguiente **(remitirse a planilla 16.11 – formulario Excel).**

Principales tareas

1. Especificar, diseñar e implementar ImmCell, una librería que simula los distintos comportamientos (proliferación, apoptosis, secreción de citoquinas y quemoquinas, activación etc) y tipos celulares (monocitos, linfocitos T, células NK, dendríticas) de la respuesta inmune de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

2. Especificar, diseñar e implementar ImmAg, una librería de antígenos (proteínas, lípidos, glúcidos, lipopolisacáridos, etc), patógenos y otros agentes antigénicos (bacterias, virus, parásitos, priones, células cancerosas). Esta librería simula los distintos comportamientos de los antígenos (degradación, internalización, etc) y de patógenos y otros agentes (proliferación, mecanismos de evasión, producción de toxinas, mecanismos de mortalidad, etc) de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

3. Especificar, diseñar e implementar ImmMedia, una librería que permita simular el estado del medio celular y sus componentes (citoquinas, quemoquinas, distintos antigenos, anticuerpos bloqueantes o estimulantes, etc) en la respuesta inmune de acuerdo a los mecanismos especificados en ImmMec

4. Especificar, diseñar e implementar ImmMec, una librería que permite especificar distintos mecanismos alternativos de la respuesta inmune. Los mecanismos son transmitidos y ejecutados por las librerías lmmCell e ImmMedia.

5. Especificar, diseñar e implementar ImmExp, una librería que describe las distintas manipulaciones experimentales que se realizan en los experimentos convencionales y que simula los mismos.

6. Especificar, diseñar e implementar ImmBay, una librería de estadística bayesiana que permite determinar la contribución relativa de los distintos mecanismos de respuesta inmune para explicar los experimentos convencionales.

7. Especificar, diseñar e implementar ImmPlot, una librería de representaciones gráficas de los resultados de experimentos virtuales y reales.

8. Especificar, diseñar e implementar ImmCon, una librería de comandos de consola que permite acceder a las demás librerías y que permite correr además scripts.

9. Especificar, diseñar e implementar ImmGUI, una interfaz gráfica, intuitiva, eficaz y rápida que permita importar datos experimentales, construir mecanismos inmunológicos, simular la respuesta inmune y realizar análisis estadísticos, incluyendo la obtención de los parámetros del sistema que mejor predicen los datos experimentales.

10 Lanzar una versión beta de SimMtb para su uso dentro de la comunidad académica y comercial que trabaja en la inmunología de la tuberculosis.

**15. RESULTADOS ESPERADOS AL FINAL DE CADA ETAPA DEL PROYECTO**

Indicar los resultados a alcanzar en cada una de las etapas previstas.

Presentar hitos claramente especificados, relacionados con la ejecución de cada *etapa* o *tarea.*  Estos hitos deben ser de verificación inequívoca en las actividades previstas de monitoreo de la ejecución de su proyecto.

**16. Planillas de costos del proyecto**

*De la información detallada provista en el proyecto, debe resultar claro:*

1. *Qué es lo que usted y su equipo van a realizar,*
2. *Cuál es el enfoque tecnológico que va a ser empleado,*
3. *Por qué se llevarán a cabo las actividades propuestas.*
4. *Cuánto cuestan esas actividades.*

???**2.2. Información de la demanda**

Explique con claridad las características del mercado relacionado con el proyecto y las fortalezas o nuevas oportunidades que la empresa adquiriría a partir de la ejecución del emprendimiento.

Si es posible aporte información cuantitativa de mercado. El objetivo, es fundamentar la viabilidad económica del proyecto.

ImmSys apunta a tres mercados: el mercado de los Inmunólogos Investigadores que programan, el mercado de los Inmunólogos Investigadores puramente experimentales y la industria farmacéutica.

El primer mercado es el más pequeño de todos pero el que más se puede interesar intelectualmente en el proyecto. Para este mercado se planea estimular la formación de una comunidad de programadores que contribuyan al desarrollo de ImmSys y de nuevos módulos focalizados en otros patógenos. Para establecer esta comunidad se seguirán las recomendaciones de Karl Fogel (“Producing Open Source Software”, <http://producingoss.com/en/producingoss.html>). La idea es desarrollar una comunidad Open Source de Inmunólogos detrás del desarrollo de ImmSys, para aumentar las probabilidades que ImmSys se constituya como un estándar para la comunidad científica y la industria. Esta posibilidad abriría la puerta a distintos mecanismos (subsidios, contratos, sponsors) para que instituciones académicas, oficinas gubernamentales y la industria farmacéutica financien el contínuo desarrollo de este proyecto Open source, del cual el grupo emprendedor sería parte fundacional y nuclear.

La inmensa mayoría de Inmunológos experimentales que no programan constituyen nuestro segundo mercado. Según datos del Journal Citation Reports se publican 19421 articulos por año en revistas de Inmunología, 7218 de impacto mayor a 4. Un 3.6% de estos artículos están relacionados con la tuberculosis. Suponiendo arbitrariamente dos artículos por año promedio, existen alrededor de 3000-5000 laboratorios activos publicando en inmunología y 100-150 en Inmunología de la tuberculosis. Para este mercado se planea distribuir binarios ejecutables bajo licencias comerciales, ofrecer servicios de soporte, capacitacion y validación de un uso correcto de ImmSys con fines de publicación. Finalmente se ofrecerá la posibilidad de contratos para el desarrollo de módulos específicos. Las licencias comerciales se comercializarán a un valor de

de U$D 5000 por laboratorio (incluyendo 50 horas de servicio y la inscripción al curso anual de ImmSys de una semana a darse en Buenos Aires- sin incluir pasajes ni estadía). Los serivicios de soporte y capacitación a distancia se comercializarán a una tasa de U$D 30-100 dólares la hora hombre dependiendo de la prioridad-urgencia. Se ofrecerán cursos a laboratorios o departamentos académicos a un valor de U$D500 por día + pasaje y gastos. Se ofrecerán licencias reducidas para países del tercer mundo (U$D 500) y waivers en caso de que el laboratorio que compra la licencia carezca de adecuado financiamiento, con mecanismos similares a los que existen para perdonar el pago de por publicar papers. Todos estos valores son tentativos.

El tercer mercado, el de la industria farmacéutica, es una fuente de financiamiento con carácterísticas distintas al mercado académico. La industria farmacéutica es una de las industrias que mas invierte en investigación. Este mercado billonario invierte aproximadamente el 15% de las ganancias en investigación y desarrollo. Por tal motivo la necesidad de nuevas tecnologías y métodos de análisis cada vez más robustos y confiables es permanente. Según nuestra visión el producto que desarrollaremos presenta como principal fortaleza subsanar la falta de métodos de análisis confiables y robustos en el campo de la inmunología para el desarrollo de nuevos fármacos. Es nuestro objetivo conseguir apoyo económico de la industria farmaceútica para los salarios de los programadores que se dedican full time al desarrollo de ImmSys como codigo abierto a través de contratos específicos y/o sponsoreo. A cambio de este financiamiento, se tendrán en cuenta las necesidades intrinsecas de la industria a la hora de diseñar las mejoras en ImmSys y en el desarrollo de nuevos módulos. En el caso de que la industria esté interesada en desarrollar aplicaciones que usen tecnología similar a ImmSys pero que escapen a su desarrollo natural, se harán contratos específicos empleando el personal necesario para el proyecto de modo que el desarrollo de ImmSys no se vea afectado. Por otro lado se ofrecerán también servicios de soporte, capacitación y validación a un valor de U$D 100 la hora, dandole la prioridad de soporte que la indutria demanda.

**Principales clientes**

1. Grandes compañías farmacéuticas: Pfizer, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, AstraZeneca, Novartis, Sanofi-Aventis, Roche, Bristol-Myers Squibb, Wyeth, Abbott, Eli Lilly, Takeda, Schering-Plough.
2. Empresas que prestan servicios a las farmacéuticas desarrollando tecnologías analíticas: MDS analytical technologies, Applied Biosystem Inc, Beckman Coulter, Inc, Biovail Corporation, Bruker Biosciences Corporation, Invitrogen Corporation.
3. 3000-5000 Laboratorios de investigación académica en países centrales
4. 200-500 Laboratorios de investigación académica en países periféricos

Inmunólogos Investigadores

.

**2.4. Información de la competencia**

Productos competidores, ventajas y debilidades Sin y Con proyecto.

|  |
| --- |
| IMMSIM. (www.immsim.org). Es nuestro principal competidor. Esta distribuido bajo licencia GPL y para obtener el código fuente se requiere firmar una licencia no estándar. Es uno de los más referenciados y utilizados. IMMSIM3 es la version mas moderna (2005). Se ha utilizado para analizar memoria immunologica, autoinmunidad, tolerancia competitiva. Se ha utilizado para modelar con éxito 64 modelos de vacunacion. Tiene una estructura muy rigida, los usuarios pueden cambiar solo los parametros, para cambiar las reglas de interacción se debe tocar el codigo fuente, el cual se libera luego de firmar una licencia restrictiva no estándar. No ofrece distinción entre antígenos y microorganismos. Aunque los antígenos contienen diversos parámetros como velocidad de crecimiento, infectividad, letalidad y producción de toxinas, simular la respuesta inmune frente a un patógeno utilizando solamente esos parámetros es insuficiente para una simulación fidedigna, dada la diversidad del comportamiento bacteriano como pueden ser los diversos mecanismos de evasión de la respuesta.  SIS (http://www.cig.salk.edu). Es un software más a orientado a simular el sistema inmune de acuerd la teoria que a la parte experimental. Es de fácil acceso aunque poco intuitivo. Esta basado en Protecton theory y Associative Antigen recognition. Teorías discutidas y no aceptadas por todos los investigadores. Los resultados producidos pos SIS deben ser analizados en ese contexto y considerado un herramienta para estudiar dichas teorías y no un simulador general del  SIMMUNE Se basa en las interacciones cel-cel y cel-molec (tienen vida media). Las celulas tienen comportamientos (y no estados) que dependen de reglas basadas en la respuesta celular a estimulos externos. Las cel pueden tener compartimentos internos y realizar acciones como expresion de receptores, produccion de proteinas. Estructura 3D en compartimentos. Las propiedades de las cel, las molec y los compartimentos son definidas por los usuarios. Se pueden simular celulas de cualquier tipo  Basic Immune Simulator. Simula varios tipos células básicas, mediadores y anticuerpos. Consiste en tres espacios virtuales representando el tejido parenquimal, el tejido linfoide secundario y la circulación linfática/humoral. BIS incluye una interfase gráfica para facilitar su uso como herramienta educacional y de investigación.  En síntesis, la competencia está dada por productos generados en el ámbito académico, con fines de investigación académica y como herramientas educacionales. No existen competidores generados desde el ámbito comercial. Esto puede tener tres explicaciones: 1. No hay un mercado comercial genuino para nuestro producto. 2. No existen actores económicos con voluntad, visión o capacidad por llenar este mercado potencial. 3. El producto existe en el ámbito de la industria farmacéutica (pero no en la academia) y no tiene visibilidad desde el exterior, por lo que no pudimos detectarlo. Creemos firmemente que la explicación verdadera es la 2 con algo de la 3. El hecho de que IMMSIM haya sido altamente referenciado sugiere que el mercado existe. Sin embargo al no ser comercializado no se pudieron generar los recursos económicos para su actualización y para aumentar la base de sus usuarios. Por otro lado, las restricciones al acceso al código fuente y su liberación bajo términos no convencionales restringieron el desarrollo de una sólida comunidad de desarrolladores. IMMSIM no fue comercializado probablemente porque su desarrollador no tuvo esa voluntad y nadie en la industria tuvo la visión de generar una alternativa comercial al mismo. Quizás se haya considerado difícil bajar la barrera cultural que impide la adopción masiva necesaria para generar un mercado sustentable.  Es posible que algunas de las industrias farmacéuticas hagan desarrollos similares a ImmSys para el su uso exclusivamente interno y haya una visión corporativa de que dichos desarrollos tienen valor de secreto industrial. Sin embargo, en el presente existe una visión diametralmente opuesta, donde las farmacéuticas cooperan en el desarrollo de herramientas de uso común como una forma de bajar costos, dado los altos costos de desarrollo (Can Open-Source Drug R&D Repower Pharmaceutical Innovation? , B Munos, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 87(5):534, doi 10.1038/clpt.2010.26). Dado que dicha visibilidad es nula, la perspectiva de que un actor independiente pueda cumplir un rol importante en este sentido es muy favorable. |

**2.5. Ventajas competitivas**

Enumere y describa tres características de su producto / servicio que lo diferenciarán de sus competidores.

|  |
| --- |
| La principales ventajas que ofrecemos en ImmSys respecto de IMMSIM son las siguientes: A.El agregado de un análisis bayesiano (ImmBay). B Mejoras en la interfaz (ImmGUI). C. En la flexibilidad para generar nuevos mecanismos inumnológicos y ajuste de componentes que permiten una simulación fidedigna (ImmMec), así como la disponibilidad de soporte técnico y capacitación, servicios que IMMSIM no provee al no ser un producto comercial.  ImmSys vendrá con una funcionalidad estándar la cual se espera cubra los mecanismos inmunológicos y las manipulaciones experimentales más comunes. ImmMtb incluirá un desarrollo más detallado de los mecanismos inmunológicos que participan en la respuesta frente a M. tuberculosis. ImmSys irá ampliando su librería estándar de patógenos, vías de regulación y manipulaciones experimentales conocidas en la literatura inmunológica a través de contratos con instituciones interesadas en que esto ocurra y también por el aporte de su comunidad de desarrolladores. Estos módulos, serán incorporados a la librería pública de ImmSys luego de un tiempo especificado en el el contrato correspondiente.  Para lograr este posicionamiento en el mercado, nuestro producto tendrá las siguientes particularidades:  1. Permitirá determinar los parámetros inmunológicos que mejor se ajustan a un resultado experimental en un contexto particular.  2. Permitirá simular los resultados experimentales que se obtendrían de ser verdaderas las distintas hipótesis que se tienen acerca de los diferentes mecanismos inmunológicos.  3. Permitirá ajustar los tipos celulares y las citoquinas involucradas en el experimento específico a través de la construcción de módulos específicos.  4. Su uso será sencillo e intuitivo. La idea es bajar la barrera cultural para usar este producto, de modo que el usuario entienda y maneje los conceptos en los cuales se basa y su uso resulte natural.  La principal ventaja que ImmSys ofrecerá al usuario es la posibilida de simular con adecuada fidelidad la respuesta esperada en una situación experimental particular. |

**3. IMPACTO DE LOS RESULTADOS DEL PROYECTO EN LA EXPORTACIÓN:**

Si el producto de la innovación posibilita la inserción en mercados externos. Explicar las posibilidades y modos de integración como resultante del proyecto.

|  |
| --- |
|  |

**4. IMPACTO DE LOS RESULTADOS DEL PROYECTO EN LA SUSTITUCION DE IMPORTACIONES**

Explicar si el producto de la innovación posibilita la sustitución de importaciones por productos de mayor contenido tecnológico relativo.

|  |
| --- |
|  |

**5. PLAN DE NEGOCIOS (Obligatorio)**

<http://opensource.com/business/11/2/four-capital-mistakes-open-source>

Dado que este software se especializará en la simulación de la respuesta inmune frente a bacterias intracelulares y que un software con tales características no existe en el mercado calculamos alcanzar una gran aceptación.

Por otro lado, dado la presencia de simuladores gratuitos en el mercado creemos que un buen modelo de negocio es el del software como servicio. La ganancia más importante del open source está en la comercialización o en la entrega de servicios asociados. El cliente no debe pagar por usar el software (lo que al productor del mismo no le ocasiona ningún gasto adicional), sino por los servicios de asistencia técnica, de capacitación y por la implementación de nuevas características y la corrección de errores o defectos. Para muchos clientes esto significa un gran ahorro y una mayor independencia: no deben pagar licencias ni acceder a la piratería y pueden adaptar completamente sus sistemas a sus necesidades. Y para el desarrollador del software o el programador de una empresa la ventaja competitiva está en que tiene una considerable ventaja sobre los otros programadores a la hora de vender sus servicios o copar un nicho del mercado: estuvo involucrado en la creación o adaptación del software y por eso lo conoce mejor y puede trabajar de forma más rápida y eficiente.

Si bien en el mercado existen paquetes de software similares nuestro producto lograra un mayor grado de precisión con un menor número de experimentos, con el consecuente ahorro de recursos, tiempo y dinero, que se traduce en la principal oportunidad que se le presenta a nuestra empresa. Estimamos que podríamos vender alrededor de 50 licencias a la industria farmacéutica a un precio de 20000 pesos.