

PLAN DE OPERACIONES

PROYECTO INDIVIDUAL DE LA FACILIDAD RG-O1676
LÍNEA DE ACTIVIDAD DE COOPERACIONES TÉCNICAS PARA LA EXPERIMENTACIÓN
“CT PROTOTIPO”
DELEGACIÓN DE AUTORIDAD A LAS OFICINAS DE PAÍS¹
PERU
(PE-T1448)

I. INFORMACIÓN GENERAL

Título	TUMI Genomics: Next Generation Sequencing (NGS) Diagnósticos de COVID-19		
Agencia Ejecutora:	Tumi Genomics NGS Infectious Disease Diagnostics		
Área temática:	Economía del conocimiento		
Beneficiarios del proyecto:	<p>Los beneficiarios inmediatos de la solución son las entidades de salud pública que actualmente están lidiando con una acumulación de ensayos de diagnóstico y las consecuencias de su limitada confiabilidad (riesgo de falsos negativos). Se esperaría también que el gobierno peruano se beneficie de ahorros monetarios al predecir ubicaciones vulnerables de brotes dentro del Perú, evitando que la situación abrume los sistemas nacionales de salud.</p> <p>Como consecuencia de lo anterior, la población peruana es beneficiaria indirecta de esta solución. La población mundial también se beneficiará de esta solución, ya que los datos recopilados en Perú serán utilizados para colaborar con el rastreo global de la evolución y el movimiento del SARS-CoV-2 apoyando esfuerzos para una contención efectiva de la pandemia.</p> <p>También será beneficiaria la comunidad internacional de investigadores y desarrolladores de medicamentos que podrían utilizar los datos genómicos virales recopilados por TUMI Genomics para identificar la epidemiología molecular y la evolución del virus SARS-CoV-2 y guiar un tratamiento efectivo. Al mismo tiempo, los grandes datos recopilados permitirán la representación de la población peruana en los procesos de creación de vacunas en curso por parte de las compañías farmacéuticas de todo el mundo.</p>		
Financiación:	Cooperación Técnica de BID Lab:	US\$ 150.000	67%
	Contraparte:	US\$75,000	33%
	PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO:	US\$ 225,000	100%

¹ La delegación de autoridad para la aprobación de operaciones de prototipos de CT de hasta US\$150.000 se establece en el marco del MIF-GN-123

Período de ejecución y desembolso:	12 meses de ejecución y 18 meses de desembolso
Objetivo:	<p>El objetivo del proyecto es implementar en muy corto plazo métodos de diagnóstico basados en tecnología de Next Generation Sequencing² (NGS) para enfermedades infecciosas, de bajo costo, más rápidos y con un incremento significativo de la confiabilidad.</p> <p>El objetivo específico es desplegar la tecnología de TUMI Genomics junto con socios estratégicos en el Perú (Universidad Cayetano Heredia inicialmente para atender la emergencia COVID-19), para testear rápidamente a pacientes que hayan dado positivo para COVID-19 en sus diagnósticos iniciales, logrando así una secuenciación del genoma del virus y trazabilidad para la toma de decisiones, generando además big data que permita el desarrollo de vacunas y medicamentos.</p>
Revisión de Impacto Ambiental y Social	Esta operación fue examinada y clasificada según lo requerido por la política de salvaguardia del BID (OP-703) en la fecha 13 de abril del 2020. Dados los impactos y riesgos limitados la categoría propuesta para el proyecto es C.
Equipo del proyecto	Mosi Mosquera (BIDL/INV), Elizabeth Minaya y Jessenia Pacheco (BIDL/DIS), Daisy Ramirez (FML/LAB) y Rita Sorio (SCL/SPH).
Unidad responsable de desembolsos	BID Lab / CPE

II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1. El síndrome corona respiratorio agudo grave 2 o SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus identificado por primera vez en Wuhan, China en 2019. Debido a la naturaleza altamente contagiosa del SARS-CoV-2, la Organización Mundial de la Salud informa infecciones en 209 países, incluidos todos los países de América del Sur, y constituye una pandemia mundial. Si bien, la mayoría de las personas infectadas se recuperan sin tratamiento, las afecciones comórbidas comunes como la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares pueden provocar enfermedades respiratorias graves y, en aproximadamente el 2,2% de los casos, la muerte³.
2. Dada la alta transmisión del virus y por consecuencia el creciente número de infecciones, y la indisponibilidad de tratamientos específicos, es crucial contar con tests rápidos para apoyar las medidas de aislamiento y limitar la transmisión, lo que de lo contrario generaría la dependencia de

²La secuenciación de próxima generación (NGS), secuenciación masiva paralela o profunda son términos relacionados que describen una tecnología de secuenciación de ADN que ha revolucionado la investigación genómica. Usando NGS, se puede secuenciar un genoma humano completo en un solo día. En contraste, la tecnología de secuenciación Sanger anterior, utilizada para descifrar el genoma humano, requirió más de una década para entregar el borrador final. Aunque en la investigación del genoma, NGS ha reemplazado principalmente a la secuenciación convencional de Sanger, aún no se ha traducido en la práctica clínica habitual. [Sam Behjati and Patrick S. Tarpey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/)

³ Velavan, T. P. & Meyer, C. G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* **25**, 278-280, doi:10.1111/tmi.13383 (2020).

disponibilidad de camas en hospitales y clínicas, lo que puede provocar un colapso generalizado de la atención al paciente. Actualmente no existe una vacuna para el SARS-CoV-2. Por lo tanto, un diagnóstico rápido y preciso seguido del aislamiento de individuos infectados es crítico para prevenir la transmisión⁴. Los protocolos de diagnóstico actuales implican una técnica llamada *polymerase chain reaction* cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR por sus siglas en inglés), que sufre de varias debilidades clave.

3. Específicamente, qRT-PCR tiene una sensibilidad relativamente baja que resulta en un gran número de pruebas falsa negativas. Las estimaciones actuales sitúan la tasa de falsos negativos del diagnóstico de qRT-PCR SARS-CoV-2 entre 20% -34% para pacientes sintomáticos⁵. Los riesgos para un paciente de un falso negativo incluyen: (i) retraso en el tratamiento o medidas de apoyo; (ii) ausencia de monitoreo de síntomas en personas infectadas del entorno al paciente lo que resulta en (iii) un mayor riesgo de propagación dentro de la comunidad⁶. De hecho, hay un gran número de pacientes que, habiendo sido falsos negativos, regresan a buscar atención cuando ya se encuentran en estado crítico y requieren UCI.
4. Además, las pruebas de qRT-PCR dependen de la suposición de que la composición genética del virus permanece constante. Sin embargo, los virus pueden mutar y evolucionar al pasar de un huésped a otro. Es por ellos también que los cambios en el genoma viral también pueden dar como resultado pruebas falsas negativas, aunque existan altos niveles del virus. El procedimiento de diagnóstico actual también es inherentemente variable y difícil de interpretar. Debido a esto, los CDC⁷ recomiendan actualmente 3-5 repeticiones de la prueba (hasta 15 ensayos) junto con 4 controles separados también realizados en 3-5 repeticiones para cada paciente⁸. Esta alta complejidad significa que la prueba de diagnóstico actual requiere mucho tiempo y es un desafío técnico. Estos factores generan un contexto desafiante y de mayor complejidad para la producción de diagnósticos efectivos, tanto en términos de rápida respuesta como por las dificultades técnicas que conlleva.
5. En el Perú, tampoco existen instalaciones alternativas a donde se puedan redirigir muestras difíciles o complicadas para un análisis exhaustivo. Quizás la limitación más sorprendente de los ensayos de diagnóstico actuales es la oportunidad perdida de recopilar información sobre la genética y la evolución del SARS-CoV-2. A la fecha, las pruebas que se están aplicando en el Perú (pruebas de qRT-PCR y pruebas serológicas) sólo pueden informar un resultado positivo o negativo, pero no proveen información sobre cómo se está propagando el virus o cómo está mutando su genoma a medida que se disemina a través de contagios en la población.

⁴ Wilder-Smith, A. & Freedman, D. O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med* **27**

⁵ Ai, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 200642, doi:10.1148/radiol.2020200642 (2020).

⁶ Lippi, G., Simundic, A. M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*, doi:10.1515/cclm-2020-0285 (2020).

⁷ Center for Disease Control and Prevention (EEUU)

⁸ CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. (2020). CDC-006-00019, Revision: 03

6. La información genética del virus es crítica para el desarrollo de vacunas y medicamentos antivirales efectivos. Asimismo, el poder rastrear las mutaciones del virus puede ayudar a mitigar posibles fuentes de propagación rápida en diferentes comunidades⁹.
7. Muchos virus infecciosos tienen una transmisión limitada en climas cálidos¹⁰, lo que puede conducir a una disminución de los casos de SARS-CoV-2 durante los meses de verano. Sin embargo, a medida que América del Sur avanza hacia el invierno, es probable que las infecciones aumenten, lo que lleva a una segunda ola de propagación de la pandemia. Por lo tanto, es imperativo que la comunidad científica reúna tanta información como sea posible sobre el SARS-CoV-2 para que las futuras olas de transmisión comunitaria puedan mitigarse sin un colapso de la infraestructura de atención médica.
8. Esta urgencia es especialmente relevante en áreas de alta densidad de población, como el área metropolitana de Lima, Perú, donde viven más de 10 millones de personas.

III. LA PROPUESTA DE INNOVACIÓN

1. **Descripción de la solución que se está probando.** TUMI Genomics puede abordar muchos de los problemas antes mencionados asociados con el diagnóstico de SARS-CoV-2 al utilizar diagnóstico de secuenciación de próxima generación (NGS).
2. Con el fin de abordar las deficiencias de los diagnósticos actuales de SARS-CoV-2, así como recopilar información genética y epidemiológica, TUMI Genomics propone establecer y desplegar diagnósticos virales NGS de SARS-CoV-2, en alianza con la Universidad Cayetano Heredia y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, dada las varias ventajas clave que tiene sobre el diagnóstico actual (qRT-PCR). El diagnóstico de NGS implicará el enriquecimiento selectivo del material genómico del SARS-CoV-2, seguido de una secuenciación masiva en paralelo de todo el genoma. Este ensayo detectará todo el genoma viral, creando cientos de objetivos, analizados por un mínimo de cien repeticiones, para respaldar el diagnóstico y crear un resultado más preciso. Los diagnósticos de NGS conducen a tasas de falsos negativos sustancialmente más bajas, ya que estos ensayos son capaces de detectar pequeñas cantidades de material viral, lo que probablemente es común en individuos asintomáticos o en recuperación.
3. La sensibilidad de los diagnósticos NGS permite realizar pruebas de diagnóstico complementarias para aquellas que no fueron concluyentes por los métodos tradicionales o que se sospecha que son falsos negativos en función de los síntomas del paciente. La alta sensibilidad permite además utilizar el diagnóstico NGS en pacientes con enfermedades como cáncer¹¹ que permita descartarlos de SARS-CoV-2 y puedan seguir sus tratamientos de quimioterapia o radioterapia. La implementación de diagnósticos NGS es un método preciso y eficiente para diagnosticar SARS-CoV-2, que funciona para complementar y apoyar a los laboratorios y clínicas que realizan ensayos más tradicionales para el

⁹ Ceraolo, C. & Giorgi, F. M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol* **92**, 522-528, doi:10.1002/jmv.25700 (2020).

¹⁰ Moriyama, M., Hugentobler, W. J. & Iwasaki, A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*, doi:10.1146/annurev-virology-012420-022445 (2020).

¹¹ Entre los años 2003 y 2016, casi una quinta parte de las muertes se atribuyeron al cáncer en Perú. El número absoluto y relativo de muertes por cáncer ha aumentado en este período tanto para hombres como para mujeres. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228867> Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. Jessica H. Zafra-Tanaka, Janeth Tenorio-Mucha.

SARS-CoV-2 o que atienden a pacientes con afecciones comórbidas que pueden complicar sus pronosis.

4. La implementación de diagnósticos de NGS brinda una oportunidad única para recopilar información crucial sobre la evolución y transmisión viral. La única forma para que los científicos puedan combatir la pandemia del SARS-CoV-2 es recolectando la mayor cantidad de datos posible sobre cómo el virus muta con el tiempo en diferentes individuos y regiones. Esta información es clave para diseñar vacunas y tratamientos efectivos a nivel regional y mundial, para rastrear la transmisión, determinar la virulencia y predecir el resurgimiento¹². Los datos de secuencia recopilados por TUMI Genomics durante el diagnóstico, combinados con el tratamiento de datos desarrollados por expertos en bioinformática¹³, pueden rastrear la transmisión y evolución del SARS-CoV-2 en tiempo real (denominada filogenética) a través del espacio geográfico en Lima y las áreas circundantes. Esta tecnología puede distinguir nuevos brotes de infección en curso e identificar regiones de origen en el resurgimiento de infecciones. Esta información puede ser crucial para los equipos de atención médica y epidemiología que intentan limitar la propagación de esta y nuevas infecciones.
5. Si bien la información filogenética¹⁴ se recopila en varios países desarrollados (<https://nextstrain.org/ncov>), muchas regiones de América Latina carecen del soporte, la infraestructura y la experiencia y experticia para recopilar estos datos. TUMI Genomics, en cooperación con el Laboratorio de Genomics Microbiana de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, brinda la oportunidad para que el Perú contribuya a los datos globales utilizados para combatir el SARS-CoV-2 así como también para introducir avances tecnológicos que contribuyan al desarrollo de la ciencia en el Perú y la región.
6. Descripción de los Beneficiarios. Debido a la necesidad apremiante de abordar la pandemia del SARS-CoV-2, TUMI Genomics inicialmente se enfocará en el diagnóstico y la recolección de datos para esta infección. Sin embargo, de cara al futuro, la intención es desarrollar y desplegar ensayos específicos para el diagnóstico y rastrear muchas de las otras enfermedades infecciosas importantes actualmente endémicas en Perú, incluidos el dengue, la malaria, el chikungunya, el zika, la tuberculosis y otras.
7. Por lo tanto, los beneficiarios inmediatos de la solución son las entidades de salud pública que actualmente están lidiando con una acumulación de ensayos de diagnóstico y las consecuencias de su limitada confiabilidad (riesgo de falsos negativos). Por lo tanto, la población peruana es beneficiaria en segunda derivada, de esta solución. La población mundial también se beneficiará de esta solución, ya

¹² SGu, W., Miller, S. & Chiu, C. Y. *Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection*. *Annu Rev Pathol* **14**, 319-338, doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751 (2019).

¹³ La bioinformática es una disciplina que permite aplicar herramientas de la informática al estudio y la gestión de datos de la biología. En su campo interactúan diversas áreas del conocimiento como las ciencias de la computación, la estadística y la química.

¹⁴ La filogenética es la rama de la ciencia que se encarga de hacer una clasificación de los seres vivos tomando en cuenta su historia evolutiva para obtener una estructura similar a un árbol tomando en cuenta las especies que existen

que los datos recopilados en Perú serán utilizados para colaborar con el rastreo global de la evolución y el movimiento del SARS-CoV-2 permitiendo una contención efectiva de la pandemia.

8. Los beneficiarios a largo plazo incluyen a la comunidad internacional de investigadores y desarrolladores de medicamentos que podrían utilizar los datos genómicos virales recopilados por TUMI Genomics para revelar la epidemiología molecular y la evolución del virus SARS-CoV-2 y guiar un tratamiento efectivo. Además, la recopilación de grandes datos sobre el mapa genómico del SARS-CoV-2 en la población peruana brindaría beneficios invaluable. Lo que es más importante, proporcionará beneficios monetarios al gobierno al predecir ubicaciones vulnerables de brotes dentro del Perú, evitando que la situación abrumbe los sistemas nacionales de salud. Al mismo tiempo, los grandes datos recopilados permitirán la representación de la población peruana en los procesos de creación de vacunas en curso por parte de las compañías farmacéuticas de todo el mundo.
9. Además, TUMI Genomics planea introducir Metagenomic NGS (MNGS), tecnología que puede diagnosticar infecciones de origen desconocido e identificar tratamientos efectivos. Esta tecnología actualmente no se encuentra disponible en el Perú. Más allá de las enfermedades infecciosas, TUMI Genomics viene desarrollando activamente ensayos específicos de cáncer para diagnosticar molecularmente los tumores en pacientes. Siendo el Perú uno de los pocos países donde el porcentaje de mortalidad por varios tipos de cáncer aumenta en lugar de disminuir, el diagnóstico de NGS proporcionará a los peruanos acceso a la medicina de precisión, un enfoque que puede mejorar drásticamente los resultados de los pacientes.
10. **Resultado esperado.** Se espera que al finalizar el proyecto de prototipo, se tenga un Modelo NGS de Tumi Genomics validado y en uso en colaboración con el sistema de salud, ofreciendo un diagnóstico en tiempo oportuno, de costo asequible y de alta confiabilidad. El detalle de los productos se muestra en el Anexo I (Matriz de Resultados).
11. Se espera que durante las etapas de validación e implementación de este proyecto, logre consolidar un modelo de negocio que permita a TUMI Genomics ofrecer pruebas de diagnóstico de alta precisión a pacientes que requieran recibir tratamientos para otras enfermedades como el cáncer. Estos pacientes específicamente, tienen que tener la certeza absoluta que no están infectadas con SARS-CoV-2 para continuar con sus tratamientos. Hoy en día, médicos oncólogos incluyen las pruebas de SARS-CoV-2 como parte de los análisis previos necesarios para seguir tratamientos oncológicos. Eventualmente, las aseguradoras deberán incluir pruebas de alta precisión de SARS-COV-2 entre los gastos aceptados como parte de un tratamiento oncológico. Inclusive, se buscará establecer una relación con la Liga Peruana de lucha contra el cáncer para ofrecer los servicios de diagnóstico de TUMI Genomics a pacientes con esta necesidad. Un segundo segmento al cual TUMI Genomics piensa atender es a personas que necesiten viajar y transitar entre diferentes países o ciudades. Se viene discutiendo la posibilidad de obtener "pasaportes de inmunidad", pero aún no se ha establecido regulación internacional sobre este documento y sus posibles alcances. Asimismo, una prueba de SARS-CoV-2 de alta sensibilidad como la ofrecida por TUMI Genomics, podría inclusive "liberar" a viajeros de cuarentenas obligatorias al arribar a destinos internacionales, por lo que se explorará este segmento de mercado durante las etapas de validación e implementación del proyecto. Estas posibilidades dependen de cómo se desarrollen las siguientes etapas de la pandemia.

IV. LAS ETAPAS DE EJECUCIÓN DEL PROTOTIPO (COMPONENTES DEL PROYECTO)

A. Etapa de validación:

1. Durante la fase de validación del test de diagnóstico del SARS-CoV-2 se realizará los estudios para confirmar la precisión y sensibilidad del producto. Al mismo tiempo se validará el protocolo de bioinformática usado para seguir el virus en tiempo real.

2. La validación tiene 4 etapas, de las cuales las etapas 1-3 serán implementadas en Colorado, USA mientras que la etapa 4 será implementada en Lima, Perú. Las etapas incluyen: (1) Verificar la extracción eficiente del material genético del virus (ARN). Debido a la escasez mundial de consumibles usados para la extracción del material genético del virus, optimizarán un método propio de extracción que incluye consumibles para neutralizar el virus seguido por el uso de perlas magnéticas para separar el ARN viral. (2) Usando ARN viral sintético se confirmará que es posible detectar hasta una sola partícula viral y que un resultado negativo puede ser distinguido de una muestra positiva. Al mismo tiempo realizarán el método qRT-PCR (método actualmente usado) en las mismas muestras para así comprobar la sensibilidad del método NGS. En esta etapa se usará la máquina automática de electrophoresis para interpretar los resultados. (3) Las bibliotecas hechas para NGS usando ARN viral sintético serán decodificadas usando la máquina de Illumina MiSeq con el propósito de validar el código bioinformático para el mapeo del genoma viral. Al mismo tiempo se usarán los genomas virales del SARS-CoV-2, que han sido publicados para uso público, para optimizar el software usado en la integración de metadatos de pacientes con fines filogenéticos. (4) Una vez instalados en Lima confirmarán que las pruebas son capaces de detectar SARS-CoV-2 usando muestras de pacientes reportados como positivas por otros laboratorios en Lima. Estas muestras serán obtenidas a través de las colaboraciones que se vienen estableciendo con el Dr. Pablo Tsukayama de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), con el INEN y con la Clínica Ricardo Palma y siguiendo todos los protocolos de protección de datos personales establecidos bajo la ley y las reglas dispuestas por las instituciones con las que se colabore.
3. El resultado esperado de esta fase es la creación de una innovadora prueba molecular para detectar el SARS-CoV-2 siendo más sensible que la prueba actualmente usada (qRT-PCR). A su vez esta fase ayudará a la producción de insumos propios (enzimas y reactivos) producidos desde el laboratorio en la Universidad de Colorado para no depender de la limitada oferta que hay en el mercado que podrán ayudar al Perú a seguir haciendo todo tipo de pruebas cuando el acceso a estos sea limitado. Se espera que el plazo de validación tome entre 7-10 días de trabajo científico y de laboratorio.

B. Etapa de implementación

4. La etapa de implementación incluye las siguientes actividades: (1) Enviar protocolo validado del SARS-CoV-2 al Instituto Nacional de Salud (INS) para su aprobación por medio de la colaboración con el Dr. Henry Gómez del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). (2) En colaboración con el Dr. Pablo Tsukayama de la UPCH, se analizarán muestras enviadas por el Instituto Nacional de Salud (INS) a la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). (3) Establecer convenios con clínicas privadas (se tiene avanzadas conversaciones con la Clínica Ricardo Palma, y se espera iniciar trabajos con las clínicas Anglo-Americana, Delgado, Internacional) para diagnosticar pacientes que no son analizados por el Instituto Nacional de Salud (INS), al no presentar síntomas graves, pero que aun así necesitan ser diagnosticados debido a una condición médica preexistente, o tengan la necesidad de un tratamiento (ej. pacientes inmunocomprometidos, pacientes sometidos a quimioterapia/radioterapia, personal médico etc).
5. Resultado esperado: establecer la prueba de diagnóstico molecular del SARS-CoV-2 como una prueba molecular aprobada por el INS, lo cual ayudará a reducir la acumulación de muestras que no han

podido ser analizadas por el INS debido al alto número de casos, y permitirá hacerse las pruebas a pacientes que no califican para ello. Se espera que esta etapa tome 1 semana¹⁵.

C. Etapa de Investigación (Big Data):

6. La parte de la investigación será basada en la información recogida durante el diagnóstico (genomas virales y los datos de cada paciente) las cuales serán usadas con los siguientes fines científicos:
7. Caracterización de la evolución molecular del SARS-CoV-2. Usando los genomas virales obtenidos durante el diagnóstico y documentando cómo cambia a través del tiempo, se reconstruirán los procesos epidemiológicos que luego permitirán identificar factores que influyen en la transmisión del virus en poblaciones vulnerables. El cambio genético observado en el SARS-CoV-2 será usado para predecir cepas de mayor poder infeccioso y la posibilidad de convertirse en epidemia. Con el fin de monitorear la evolución del virus en tiempo real desde sus inicios en diciembre del 2019, se incorporarán en los análisis los genomas ya generados del SARS-CoV-2 (2,900 genomas) depositados en repositorios públicos (ej. GISAID, Genbank). Estos análisis serán hechos con la colaboración del Dr. Pablo Tsukayama Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Resultado esperado: la data generada durante esta etapa proveerá información sumamente valiosa para el desarrollo de medicamentos antivirales y vacunas que sean efectivas en la población peruana. La comparación entre la genética viral y el resultado del paciente formarán las bases para empezar a entender aspectos importantes en la biología del SARS-CoV-2 resultando en publicaciones científicas.
8. Seguimiento geográfico del SARS-CoV-2. Para monitorear la evolución del virus a través del espacio geográfico, se usarán las mutaciones asociadas con cada infección, las cuales representan nuevas cepas del virus. Se creará un mapa geográfico del virus en el Perú usando la locación del paciente, fecha de infección, y cepa identificada. Acceso a muestras provenientes de diferentes partes del Perú serán obtenidas por medio de la colaboración con el Dr. Pablo Tsukayama (UPCH). Resultados esperados: la data generada en esta etapa servirá para ayudar al sistema de salud pública del Perú identificar lo más rápido posible las regiones/ciudades con brotes de infecciones y así responder de manera eficiente y efectiva ante una posible epidemia en zonas específicas.
9. Correlación del transcriptoma¹⁶ anfitrión con la cepa viral y el resultado del paciente. Para determinar el mecanismo responsable a la alta susceptibilidad de SARS-CoV-2 severo en pacientes con otras enfermedades (ej. cáncer) se analizará la expresión de genes de un subgrupo de pacientes diagnosticados por TUMI Genomics (obtenida durante la etapa 2). El ARNm¹⁷ del paciente con el cual se medirá la expresión de genes será obtenido durante la purificación del ARN viral ya que son

¹⁵ TUMI Genomics está trabajando con el Dr. Henry Gomez del INEN, para a presentar el protocolo que han desarrollado al MINSA, y de esa manera pueda ser aprobado (el Dr. Gomez indica que ha hecho esto varias veces y puede lograr esta aprobación). Además, la propuesta de Tumi Genomics está alineada con la investigación que está haciendo el Dr. Pablo Tsukayama en la UPCH, por lo que se unirán esfuerzos para presentar este protocolo de forma conjunta y sea validado por el INS y MINSA.

¹⁶ Genomas que están activamente siendo expresados por el paciente

¹⁷ El ARN mensajero (ARNm) es una molécula de ARN de cadena simple, complementaria a una de las cadenas de ADN de un gen. El ARNm es una versión del ARN del gen que sale del núcleo celular y se mueve al citoplasma donde se fabrican las proteínas. Durante la síntesis de proteínas, un orgánulo llamado ribosoma se mueve a lo largo del ARNm, lee su secuencia de bases, y utiliza el código genético de traducir cada triplete de tres bases o codón, en su aminoácido correspondiente.

bioquímicamente idénticos. Se utilizará la máquina de NGS NextSeq 550 del INEN para desarrollar esta investigación por medio de una colaboración con el Dr. Henry Gomez. Se usará el algoritmo DESeq2 (median of ratios) para normalizar la expresión de genes en cada muestra y así identificar diferencias significativas entre cuadros severos, leves y asintomáticos usando el Wald test. Se incluirá en el modelo las covariaciones encontradas con respecto a edad, sexo y comorbilidad con la finalidad de iluminar el mecanismo molecular responsable de las diferencias en susceptibilidad y mortalidad presentes en seres humanos. Resultados esperados: esta investigación contribuirá a comprender la patogénesis¹⁸ del SARS-CoV-2 en personas de alto riesgo y potencialmente identificar tratamientos efectivos para estos casos. La invaluable información recogida durante esta etapa resultará en publicaciones científicas conjuntas con el INEN y será de gran interés para compañías farmacéuticas.

V. AGENCIA DE EJECUCIÓN Y ARREGLOS PARA LA EJECUCIÓN:

A. Agencia Ejecutora

1. La entidad ejecutora será la empresa TUMI Genomics¹⁹, fundada con el objetivo de desarrollar diagnósticos a partir de la tecnología NGS para enfermedades infecciosas y cáncer. El equipo de TUMI Genomics cuenta con más de 45 años combinados de experiencia en manejo de librerías NGS²⁰.

B. Mecanismo de Aplicación

2. La Agencia Ejecutora será la encargada de los procesos de contratación y supervisión de consultores y proveedores de bienes servicios. La función de cada proveedor está incluida en los TDRs que se encuentran en el Anexo V.
3. **Criterios Específicos para Prototipos de Tecnología Digital solamente:** El Contrato para el desarrollo de la plataforma y gestión de datos contemplará la aplicación de los Principios para el Desarrollo Digital²¹ que han sido respaldados por el Grupo BID.

VI. ALINEACIÓN CON EL GRUPO BID, ESCALABILIDAD Y RIESGOS

A. Alineación con el Grupo BID

1. El proyecto está enmarcado dentro del área de Economía del Conocimiento, al aprovechar la creatividad, know how, nuevas tecnologías y procesos para ofrecer una solución innovadora para un problema social de gran magnitud, como lo es el Covid-19. La implementación del proyecto contribuirá a las necesidades inmediatas del país como es la reducción de la proliferación del COVID19 (a través de la aplicación de ciencia y tecnología) y la consecuente disminución de empleo, y estancamiento de la economía local, emprendimientos y economía nacional.
2. El Prototipo se alinea con los indicadores del del Marco de Resultados Corporativos (CRF por sus siglas en inglés) del Grupo BID, relacionados con beneficiarios receptores de servicios de salud y con los ODS

¹⁸ *Forma en cómo se desarrolla la enfermedad (el mecanismo biológico) y transforma a una persona sana en una enferma*

¹⁹ *Fundada a inicios de 2020 en Colorado, EEUU*

²⁰ *En el caso de TUMI Genomics, librerías NGS se refiere a las secuencias de ARN que han sido específicamente preparadas para ingresarlas en las máquinas de secuenciamento Illumina*

²¹ <https://digitalprinciples.org/>

3. Salud y Bienestar y 9. Innovación. Adicionalmente, el Prototipo está alineado con la estrategia del Banco con el país que incluye, como parte de sus áreas prioritarias, el desarrollo de capital humano y el incremento de la calidad de vida. La División de Salud y Protección Social es parte integral del proyecto y como tal, ha proporcionado conocimiento técnico y validado la estrategia de intervención.

B. Capacidad de escalación / Replicabilidad

3. El desarrollo de un modelo de escalabilidad se dará en la etapa de Implementación e Investigación. En la etapa de Implementación, TUMI Genomics continuará buscando alianzas con instituciones médicas y empresas privadas que requieran diagnosticar a empleados (personal de salud o trabajadores) para evitar nuevos brotes de contagio en sus centros de trabajo. En la etapa de Investigación se buscará seguir optimizando los protocolos de diagnóstico de los kits de NGS de Paragon Genomics, empresa con la cual se tiene un *Non Disclosure Agreement* (NDA) para estructurar de manera conjunta una postulación para el Emergency Use Application (EUA) de la Food & Drug Administration (FDA) de los EEUU²². Esta colaboración contribuirá en la organización de la data recogida en el proceso de diagnóstico para que pueda ser utilizada por compañías farmacéuticas en la elaboración de vacunas o tratamientos.

C. Riesgos

4. Riesgo logístico. Están relacionados con las facilidades para que el equipo científico pueda viajar al Perú. El equipo de la compañía está en constante comunicación con el cónsul peruano en Denver, quien viene informando sobre la disponibilidad de vuelos humanitarios para peruanos en EEUU. Hay posibilidades de viajar a Lima desde Miami 2-3 veces por semana. En términos de la compra de equipos, el riesgo se encuentra en potenciales demoras del desaduanaje, para lo cual están en contacto con empresas expertas en la importación de este tipo de productos.
5. Riesgo operativo. Está relacionado con la posibilidad de no tener acceso temprano a muestras positivas de COVID-19 por parte del INS o que el INS no acepte el protocolo de diagnóstico de TUMI Genomics como válido para COVID-19. Este riesgo está mitigado por el hecho de contar con la colaboración y apoyo del laboratorio del Dr. Pablo Tsukayama (UPCH), el cual ha logrado financiamiento del Concytec y cuenta con la aprobación de la UPCH.²³ Al alinearse los dos proyectos, las muestras que estará recibiendo la UPCH podrán ser usadas por TUMI Genomics. Por otro lado, las alianzas con la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y con el Dr. Henry Gomez, al ser instituciones y profesionales reconocidos en el país, mitigan el riesgo de la validación del protocolo por parte del Instituto Nacional de Salud (INS)

D. Condiciones especiales y excepciones:

6. Por las especificidades técnicas de este proyecto, se presentan las siguientes excepciones respecto a las condiciones de un proyecto de cooperación técnica prototipo:
 - (i) Se realizarán más de 3 adquisiciones. En este caso, se estima un total de 6 adquisiciones a 6 proveedores, de los cuales 5 ya fueron identificados por contar con los insumos apropiados y con la oferta de servicios para el desarrollo de la solución. Se realizará la compra en forma

²² <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>

²³ <https://www.fondecyt.gob.pe/fondecyt-informa/proyectosocovid19-entrevistas-online-con-los-representantes-de-los-proyectos-ganadores>

directa, por tratarse de bienes y servicios especializados, y haberse realizado un análisis y del necesidades técnicas y disponibilidad de alternativas en el mercado. En caso de ser necesario, podrán modificarse por insumos/proveedores equivalentes dejando asentadas las justificaciones pertinentes.

(ii) Debido a que es un proyecto de desarrollo de soluciones basadas en la medicina molecular, la compra de insumos excede el 30% estipulado para las cooperaciones técnicas. Sin embargo, se entiende que es necesario este apoyo para poder llegar a la solución con los métodos científicos apropiados. De acuerdo con la Política de Cooperación Técnica OP -400, párrafo 2.4, aprobar dicha excepción es facultad de quien tiene el poder de aprobación del proyecto, en este caso el Representante.

7. Los términos de referencia y especificaciones técnicas se encuentran en el Anexo V.

VII. PRESUPUESTO ESTIMADO

1. El proyecto tiene un costo total de US\$ 225.000, de los cuales US\$ 150.000 (67%) será proporcionado por IDB Lab y US\$ 75,000 (33%) por la contraparte. El presupuesto detallado se encuentra en el Anexo III.
2. El instrumento que se utilizará es una cooperación técnica (TC) no reembolsable, dada la naturaleza experimental de proyecto y su potencial alto impacto beneficiando el desarrollo de productos y servicios de diagnóstico molecular de diferentes enfermedades, y su potencial de generación y diseminación de conocimiento a través de publicaciones científicas, la innovación disruptiva para el diagnóstico del COVID-19 y su eventual tratamiento con vacunas y tratamientos elaborados a partir de la información generada. No obstante, en el entendido de que TUMI Genomics desarrolle una compañía a partir de esta TC, y busque ampliar su capital en el futuro, o vender acciones, dará derecho de preferencia al BID Lab o a BID Invest para participar en dicha ronda o para adquirir acciones.

	BID Lab	TUMI Genomics	Total
Equipos de laboratorio	\$30,000	\$15,000	\$45,000
Insumos de laboratorio	\$70,000	0	\$70,000
Equipo científico (profesionales)	\$25,000	\$33,500	\$58,500
Soporte científico (UPCH)	\$13,500	\$18,500	\$32,000
Asesoría legal y clínica (GecoPeru)	\$11,500	0	\$11,500
Pasajes		\$8,000	\$8,000
TOTAL	\$150,000	\$75,000	\$225,000
%	67%	33%	100%

VIII. CUMPLIMIENTO DE LOS HITOS, ARREGLOS FIDUCIARIOS E INFORMES

1. **Desembolso por resultados.** El Organismo Ejecutor se adherirá a las políticas de desembolso por resultados de BID Lab, tal como se especifica en OP-273-12. El monitoreo se llevará a cabo de acuerdo con las políticas de desempeño y gestión de riesgos (cumplimiento de hitos) establecidas en estas Directrices Operativas.
2. Como primer avance de fondos (habiendo cumplido las condiciones previas estándar) el ejecutor podrá solicitar un desembolso de hasta \$100,000, que permitirá la compra de equipos e insumos para los diagnósticos. Los posteriores desembolsos estarán sujetos al cumplimiento de los hitos establecidos en el Anexo 3.
3. **Condiciones especiales para los desembolsos.** Como condición previa para el **primer desembolso**, Tumi Genomics deberá presentar el convenio firmado con la Universidad Cayetano Heredia, que establezca los lineamientos necesarios para realizar las investigaciones de este proyecto de manera que se cumpla con la normativa nacional, o si fuera el caso, establezca la realización de convenios necesarios con otras instituciones que permitan la ejecución y aprobaciones necesarias²⁴. Para el **segundo desembolso**, Tumi Genomics deberá presentar evidencia de su constitución de personería jurídica en el Perú.
4. **Supervisión de proyectos.** El proyecto será supervisado por la Especialista de BID Lab con sede en la Oficina de País de Perú.
5. **Adquisiciones.** La Agencia Ejecutora deberá contar con una política de adquisiciones de tal manera que las adquisiciones vinculadas al Proyecto se realicen a precios de mercado competitivos. Asimismo, deberá preparar un plan de compras y contrataciones (el "Plan de Compras y Contrataciones") aceptable para el Banco, que detallará los contratos de adquisición de bienes y servicios necesarios para la ejecución del Proyecto, incluyendo el costo estimado de cada contrato y los métodos propuestos para la adquisición de bienes y servicios, incluyendo servicios de consultoría. El Banco podrá pedir informes anuales de la ejecución del Plan de Compras y Contrataciones por la Agencia Ejecutora. La aplicación de las políticas de adquisiciones, los términos de referencia y contratos para la adquisición de bienes y servicios, el Plan de Compras y Contrataciones y su cumplimiento podrán ser revisados ex ante o supervisados por el Banco en forma ex post, a su discreción.
6. **Gestión financiera.** Los desembolsos se realizarán de conformidad con las Directrices de la "Guía de Gestión por Hitos y Supervisión Financiera para Proyectos de Cooperación Técnica de Bid Lab y Programa de Empresariado Social (agosto 2019). La Agencia Ejecutora deberá mantener los datos financieros y los sistemas de control interno contable y administrativos aceptables para el Banco a fin de proporcionar la documentación necesaria para permitir la verificación por parte del Banco de las adquisiciones y gastos del Proyecto y facilitar la preparación oportuna de los estados financieros, presupuestos, e informes. El Banco se reserva el derecho de auditar todos los estados financieros, controles internos, adquisiciones u otros aspectos del Proyecto.
7. **Estados financieros. Estados financieros.** El Organismo Ejecutor deberá preparar y mantener a disposición del Banco sus estados financieros anuales e incluir una nota referida al uso de los recursos

²⁴ Incluyendo: preparación de expediente Digemid, del expediente para el Comité de Ética y autorización de importación Digemid.

de la Contribución y de los Aportes para el Proyecto. Los estados financieros deberán ser presentados al Banco dentro de los 90 días calendario siguientes al cierre de cada ejercicio.

8. **Informes de Estado del Proyecto:** La Agencia Ejecutora es responsable de presentar un Reporte de Estado del Proyecto (PSR por sus siglas en inglés) a BID Lab dentro de los 30 días siguientes al final de cada semestre o con más frecuencia si lo requiere BID Lab. El PSR debe incluir información sobre la ejecución del proyecto, los resultados obtenidos y la contribución a alcanzar el objetivo del proyecto tal como se presenta en la Matriz de Resultados (Anexo I) y otros instrumentos de planificación. Además, el documento debe incluir información sobre los desafíos encontrados durante el período de implementación y posibles rutas para abordar estos desafíos. Dentro de los 90 días siguientes a la finalización del período de ejecución, la Agencia Ejecutora presentará a BID Lab un PSR Final, una estrategia de sostenibilidad y escala, y lecciones aprendidas.
9. **Coordinador del Proyecto:** La Agencia Ejecutora nombrará un Coordinador del Proyecto entre su personal existente. Los gastos relacionados con los costos de coordinación y / o administración del proyecto no son elegibles bajo la contribución de BID Lab, sino que dichos gastos deben ser financiados por la contribución de contraparte. El coordinador del proyecto tendrá la responsabilidad general de la gestión del proyecto, incluida la presentación de informes de resultados de proyectos, el seguimiento de los hitos y resultados y la coordinación con BID Lab.

APROBACIÓN

Este prototipo de cooperación técnica está recomendado y aprobado para su financiación en el marco de la Línea de Actividad de Prototipos de Innovación del BID Lab MIF/GN-123 (número de proyecto RG-O1676, número de documento MIF/AT-1565 y número de resolución MIF/DE-8/19).