

LAS CAPACIDADES AMPLIADAS DE LOS PARQUES CIENTÍFICOS: EL CASO DE UNA UNIDAD DE GENÓMICA

Ricardo Ramos Ruiz

Parque Científico de Madrid. Unidad de Genómica

RESUMEN

Este artículo pretende dar una visión sobre el desarrollo de algunas capacidades que se pueden promover desde los Parques Científicos en paralelo o de forma adicional a las actividades “clásicas” de apoyo a la Innovación que se tratan de forma mucho más detallada en el resto de aportaciones incluidas en este número. En concreto, este capítulo trata sobre el papel de los servicios científicos como un pilar importante, diferencial y de alto valor que da una personalidad propia a los Parques que los poseen.

1. PRESENTACIÓN

Entre los grandes números generales que proporciona APTE relacionados con la incubación de empresas y los casos de éxito, a veces quedan semiocultas algunas actividades básicas del día a día que forman también parte esencial del desarrollo de los proyectos. En el caso del que nos vamos a ocupar, hablaremos de un servicio de apoyo a la I+D+i que se puso en marcha desde la misma fundación del Parque Científico de Madrid hace ahora 22 años, que es el laboratorio de servicios conocido como Unidad de Genómica. Esta actividad se enmarca dentro de los denominados “servicios científicos” que sirven de complemento a los servicios de incubación que prestan los Parques Científicos.

2. LOS SERVICIOS AVANZADOS DE LOS PARQUES CIENTÍFICOS

2.1 ¿Qué son “servicios científicos”?

Este concepto viene a significar “laboratorios de experimentos a demanda”. La lógica de disponer de un “servicio científico” se explica en el contexto de la investigación actual, fuertemente tecnológica y muy competitiva. Es frecuente escuchar en los foros científicos que el éxito de la investigación tiene un triple componente basado en tres “T”: Técnica / Trabajo / Talento, que probablemente deben aplicarse en ese mismo orden. Es literalmente imposible que un laboratorio de investigación o una empresa naciente disponga de recursos con los que abordar todos sus retos si necesita, lógicamente, basarse en las tecnologías más avanzadas disponibles en cada campo. Independientemente, o de forma adicional a la facilidad económica, el reto consiste en la capacidad de utilizar la tecnología de frontera de forma eficaz, racional y correcta.

Los avances tecnológicos en la investigación actual suponen un grado de conocimiento, destrezas y formación muy exigentes. A nivel de Recursos Humanos, no tiene sentido que cada laboratorio o cada compañía disponga de un equipo de expertos en cada una de las tecnologías que deberá utilizar a lo largo de su actividad, máxime cuando en muchas ocasiones el uso de dichos equipos es relativamente ocasional, bien porque no forman parte de sus flujos de trabajo más habituales y/o porque generan tales cantidades de datos que requerirán muchos meses de procesamiento y análisis. Evitando el concepto de utilitarismo de los servicios científicos como laboratorios de análisis necesarios, el énfasis de los

laboratorios de servicios es que sean capaces de desarrollar la actividad para la que se les requiere en unas condiciones de la máxima calidad y de la máxima cercanía a los investigadores. Con frecuencia, la parte más compleja e importante de las líneas de investigación requiere de alguna de estas tecnologías avanzadas, y por lo tanto, el desempeño de los laboratorios de servicios debe ser absolutamente excelente, tanto desde el punto de vista técnico como desde la proximidad a los investigadores, la capacidad de comprender sus problemas científicos y de dar respuesta a sus necesidades científicas y tecnológicas.

2.2 Origen de los laboratorios de Genómica

Centrándonos en el ámbito de la genómica, al que nos referiremos repetidamente en el presente artículo, podemos afirmar con bastantes probabilidades de acierto que la explosión de esta disciplina se basa en los avances técnicos desarrollados en la última década en el ámbito del famoso Proyecto Genoma Humano propiciado por la HUGO (Human Genome Organization; <https://www.hugo-international.org/>) que supusieron el desarrollo de los secuenciadores de ADN automatizados capaces de acelerar por un factor enorme (es difícil precisar el número exacto, probablemente por un factor de 10.000x) la capacidad de secuenciar el material genético y por lo tanto de descubrir y describir genes y funciones biológicas.

Cabe destacar que, a nivel químico, los componentes del material genético de todos los organismos del planeta es el mismo, y que lo único que nos diferencia es el orden (la “secuencia”) con la que los componentes (“nucleótidos”) se ordenan para componer nuestros cromosomas. El desarrollo del proyecto Genoma Humano permitió secuenciar nuestro genoma, y el de muchos otros organismos, de forma completa en un tiempo acelerado. La información generada permitió disponer de un conocimiento sobre el que poder (por ejemplo) hacer diagnósticos genéticos de enfermedades como el cáncer, diseñar de forma racional vacunas o fármacos, o estudiar a nivel molecular el efecto de centenares de compuestos. Dicho de otra forma, conocer el genoma de un organismo permite “pasar a la siguiente pantalla” de la experimentación, donde el investigador dispone de información y herramientas que le permiten trabajar sobre diseños racionales. Esta primera “T” tecnológica que abre la vía para las siguientes fases de trabajo y de desarrollo de ideas supuso una explosión de laboratorios de servicios en el ámbito de la Genómica, desarrollados a distintos niveles como se intentará describir a continuación.

2.3 Laboratorios centrales de Genómica

El desarrollo de la tecnología de secuenciación de ADN, que de alguna manera coincidió con el inicio del siglo (fue en 2003 cuando se lanzó a nivel internacional una primera versión (un “borrador”) del genoma humano que se había logrado alcanzar, supuso un pistoletazo de salida para el desarrollo de nuevos avances tecnológicos, que se han ido materializando en técnicas consolidadas como la PCR a tiempo real asociada a la detección y cuantificación de cualquier gen de interés dentro del catálogo de genes humanos (y de otras muchas especies) hacia 2003, el análisis a nivel de genoma completo basado en *microarrays* hacia 2004, los primeros prototipos de secuenciación masiva a partir de 2005, y consolidados en productos comercializables a partir de 2008 (en el Parque Científico de Madrid fuimos capaces de incorporarlos hacia 2010), y posteriormente, la PCR digital basada en tecnología de microfluidos, la transcriptómica espacial y los análisis basados en célula individualizada (desde 2018, aproximadamente). El avance tecnológico en el ámbito de la genómica ha sido espectacular en los últimos veinte años, hasta el punto de que cualquier gestor se alarma ante la avalancha de equipamientos que sustituyen a los anteriores a un ritmo excesivamente acelerado, con la sensación de que nunca se logra alcanzar una dotación suficiente para responder a todas las necesidades científicas relevantes en cada momento. La selección de objetivos y la adecuación de los recursos a las necesidades concretas se convierte en un ejercicio que las Unidades centrales de Apoyo deben plantearse constantemente.

3 LA UNIDAD DE GENÓMICA DEL PARQUE CIENTÍFICO DE MADRID

3.1 Presentación

Con un recorrido de más de veinte años desde su creación junto con el propio Parque Científico en 2001, la Unidad de Genómica del Parque Científico de Madrid ha sido testigo de primera mano de la evolución de la Genómica moderna. De igual forma que la propia Fundación del Parque Científico de Madrid, creada por las dos Universidades más relevantes de la Comunidad de Madrid, las universidades Autónoma y Complutense, la sede de la Unidad de Genómica fue también doble en su origen, una en cada campus universitario, lo que orienta sobre su vocación de cercanía hacia los investigadores radicados en cada área. Con el tiempo y la influencia de la propia situación económica del país, la Fundación acabó organizándose con una Unidad de Genómica individual situada en el Campus de Cantoblanco (UAM) y localizada justamente en el mismo edificio donde se alberga la Incubadora de empresas a la que presta servicio la Fundación.

Disponer de una plataforma de servicios en Genómica de alguna forma modula la orientación de un parque científico. Fijándonos en algunos números, entre el global de empresas incubadas dentro de APTE a nivel nacional, se han categorizado un 4,9 % dentro del ámbito de la Agro/biotecnología y un 8 % dentro del campo de la Salud (es decir, en torno a un 13 % de empresas dedicadas a actividades relacionadas con la biología o la genética en un sentido amplio). Sin embargo, en el Parque Científico de Madrid se contabiliza un 42 % de empresas incluidas dentro de esta área de conocimiento. Producto o consecuencia, este dato refleja cómo el trabajo científico en un área determinada necesita y se beneficia de las actividades de los laboratorios de servicios, expertos y dedicados a resolver problemas concretos y dar soluciones reales a los problemas a los que se enfrentan los equipos de investigación en cada área de conocimiento.

3.2 Usuarios de los servicios de apoyo a la investigación

Un problema recurrente en el día a día de los parques científicos supone establecer una línea divisoria clara que nos diferencie de los Parques Tecnológicos, cuya actuación es muy necesaria para el sector industrial, pero muy diferente de la de los Parques Científicos. Hay dos diferencias muy evidentes entre las actividades de ambas entidades de tipo Parque: una es la prestación de servicios de todo tipo (financiero, divulgativo, administrativo, relacional, técnico, científico...) entre los cuales los servicios científicos como el descrito es sin duda uno de un alto valor añadido. La segunda característica distintiva es su imbricación en los sectores académicos, administrativos y científicos de las regiones donde se ubican. En nuestro caso del Parque Científico de Madrid, y en particular en relación con la Unidad de Genómica, esta conexión se hace particularmente evidente si atendemos a cuáles son los usuarios que se acercan a la Unidad para hacer uso de sus servicios y capacidades técnicas. En números redondos, la Unidad presta servicios a cuatro tipos de entidades diferentes (Centros de Investigación, Universidades, Institutos de Investigación hospitalarios y Empresas de base tecnológica) de forma bastante equilibrada. Cada tipo de entidad encarga un tipo de trabajo un poco diferente: por ejemplo, los grupos de investigación básica suelen acercarse a la Unidad en más ocasiones para resolver pequeños experimentos que necesitan de forma puntual pero con cierta recurrencia, mientras que las empresas suelen encargar experimentos de mayor continuidad, en línea con una actividad productiva más estable y programada (veremos algunos ejemplos más adelante).

3.3 Características distintivas de la Unidad de Genómica del Parque Científico de Madrid

Como se ha mencionado al principio, la Genómica ha sufrido en estos últimos años una explosión técnica que hace muy difícil la actualización de equipamiento de última generación en línea con las necesidades de la investigación de vanguardia a la que aspira alcanzar. En nuestro caso, la situación es especialmente complicada, ya que las posibles vías de financiación no tienen un acceso fácil. Las posibles fuentes económicas podrían ser:

Recursos propios, que en el ejemplo del parque Científico de Madrid correspondería los patronos de la Fundación, que en nuestro caso son entidades públicas que dedican sus recursos a las instalaciones comunes y a la actividad general de innovación de la entidad.

Financiación económica autonómica en la Comunidad de Madrid, por ejemplo, a través de la participación en Proyectos competitivos, en nuestro caso de Biomedicina, como laboratorio de la RedLab de Laboratorios de ensayos y servicios, cuyo alcance económico es reducido y actualmente está pendiente de reestructuración por parte de la Dirección General de Investigación.

Financiación a través de convocatorias de Infraestructuras de ámbito nacional, en las cuales las actividades de ámbito general y no predefinido a medio plazo como las desarrolladas por los laboratorios de servicios se valora en general de forma bastante poco positiva. En este tipo de convocatorias los evaluadores se ven obligados a dictaminar sobre cuáles son las actividades concretas que se van a realizar en los siguientes años y donde una actividad tan dinámica como la de la prestación de servicios no encaja bien.

3.4 Condiciones de sostenibilidad

Con esta perspectiva, la dotación tecnológica de la Unidad y, en conjunto, su propia continuidad, se logra alcanzar mediante tres vías principales:

La financiación propia. Es la forma clásica de funcionamiento de los servicios científicos, basada en la pertenencia a una Institución (un hospital, una Universidad, un centro de investigación, una administración autonómica o incluso una empresa). Es la forma bajo la que arrancó la Unidad, con la adquisición de los primeros equipos de Genómica y cuya actualización se ve dificultada por la elevada tasa de renovación instrumental, ya que la Genómica sigue siendo una disciplina nueva en fase de crecimiento que no ha alcanzado aún una situación de estabilidad. Por sí misma, la Unidad solamente es capaz de seguir el ritmo impuesto por la renovación tecnológica hacia cierto punto. Gracias a los recursos generados por su propia actividad dispone de capacidad para incorporar pequeño equipamiento de uso frecuente, pero no equipos singulares de mayor coste y envergadura.

La colaboración con otras entidades o empresas, que comparten recursos para conseguir objetivos comunes. En el caso de la Unidad de Genómica, este caso queda muy bien reflejado cuando la Unidad lanzó su Servicio de Secuenciación Masiva en 2010, gracias a la formación de un equipo mixto de la Fundación Parque Científico con cuatro centros del CSIC (CBMSO, CNB, IIB y CIB) que permitió hacer una adquisición conjunta de equipamiento que permitió lanzar ese servicio entonces pionero en la Comunidad de Madrid. Gracias a la suma de voluntades se consiguió arrancar un laboratorio muy avanzado a la que cada entidad por separado no hubiera tenido acceso. En los siguientes años, la Unidad de Genómica se ha unido a más alianzas estratégicas para aprovechar equipos y técnicas concretas y obtener el máximo rendimiento y el acceso a todo tipo de tecnologías con la menor inversión posible.

La tercera vía de acceso a la tecnología de última generación se basa en la propia capacidad de atracción de la Unidad de Genómica. Durante su actividad mantenida durante más de veinte años, la Unidad se ha destacado por su capacidad de finalizar de manera exitosa centenares de proyectos científicos que respondían a las necesidades de investigadores localizados en muy distintos centros de investigación. Sin entrar en la gran cantidad de trabajo que ha supuesto desarrollarse como laboratorio reconocido, el hecho es que con el tiempo nos hemos convertido en un laboratorio “creíble”, en el cual los experimentos se realizan con rigor y mucha dedicación. En este sentido somos un laboratorio muy atractivo para que las compañías que diseñan y fabrican equipamiento científico y tecnológico pueden dejar sus equipos en uso para que la comunidad científica pueda tener acceso y aprovechar sus características distintivas.

A lo largo de los años, la Unidad se ha visto favorecida por la elección como “service provider” por parte de empresas tan destacadas como Applied Biosystems, Roche o Illumina y se ha beneficiado

de la incorporación de equipamiento de última generación por parte de empresas como Roche, Werfen - QiaGen, o Bioss Labs – 10xGenomics. En los próximos meses, se pretende dar continuidad a este tipo de colaboración que supone el depósito de equipos de última generación a cambio de una seguridad de uso y actividad con la importantísima empresa de secuenciación MGI (parte del grupo BGI, Beijing Genomics Institute).

4. CAPACIDADES DE LA UNIDAD DE GENÓMICA DEL PARQUE CIENTÍFICO DE MADRID

Este apartado describirá cuáles son las técnicas principales que la Unidad de Genómica es capaz de desarrollar, y que servirá para definir el tipo de actividades y el tipo de laboratorios que cuentan con los servicios de la Unidad como partes de sus líneas de investigación o de sus etapas productivas:

4.1 Técnicas cualitativas

Dentro de este apartado entrarían las técnicas cuya finalidad es descriptiva. En el ámbito de la genética, las técnicas cualitativas suponen de manera esencial la determinación de secuencias dentro de las cadenas de ADN. En esta categoría podemos destacar:

4.1.1 Genotipado.

Se basa en el uso de sondas genéticas capaces de discriminar entre la presencia en una determinada posición dentro de un cromosoma concreto de un nucleótido u otro. Estas variantes en el ADN, que son la base de nuestras diferencias genéticas, han sido objeto de muchos estudios que han permitido asociar la presencia de determinadas variantes con un rasgo definido concreto (un “fenotipo”) como puede ser la respuesta a un fármaco o a un alimento funcional o una mayor propensión a desarrollar una enfermedad determinada. Mediante la técnica de PCR a tiempo real se pueden realizar este tipo de determinaciones de forma individual o en grupos de decenas de variantes con las que definir perfiles genéticos.

4.1.2 Re-secuenciación.

Mediante las técnicas de mayor productividad conocidas como secuenciación masiva se pueden analizar variantes genéticas como las descritas anteriormente en una escala que abarca números en el rango de centenares a centenares de miles, dispersas a lo largo de todo el genoma. Un caso típico es la re-secuenciación de exoma, mediante la cual se estudia toda la región codificante del genoma (la que codifica por todas nuestras proteínas, que son las verdaderas efectoras de las funciones biológicas) y permite definir cuáles son las variantes que se pueden asociar con determinada patología sin necesidad de hacer una selección previa de marcadores que podría estar sujeta a sesgos.

4.1.3 Secuenciación de novo.

Es una técnica pura de descubrimiento, en la cual se trata de descubrir nuevos genes o describir los genomas de especies poco conocidas, como pueden ser microorganismos o productos derivados de la biotecnología. Es la técnica que requiere de análisis más complejos pero que posee una potencialidad enorme.

4.2 Técnicas cuantitativas

El material genético es relativamente estable, pero está compuesto de genes que se activan o reprimen en respuesta a las situaciones fisiológicas a las que se enfrenta cada organismo o como causa o consecuencia de muchos procesos patológicos. Medir la cantidad de los genes presentes (“expresados”) en cada momento supone una aproximación muy fiable de cómo responde cada célula en cada estímulo en un momento preciso. Esta actividad de medida de la expresión génica es la tarea principal a la que se dedica la Unidad de Genómica, y lo hace a distintos niveles:

4.2.1 *PCR a tiempo real*

Mediante esta técnica se puede realizar la medida de expresión en conjuntos relativamente definidos de genes (desde uno hasta pocos centenares). Esta tarea es un proceso habitual dentro de cualquier laboratorio de investigación que, en nuestro caso, se ha ido adaptando a estudios relativamente grandes para este tipo de aproximación (en la escala de decenas de genes con decenas de muestras), lo cual supone la preparación de centenares – miles de reacciones de amplificación y cuantificación, para las que la Unidad está bien equipada.

4.2.2 *Secuenciación masiva (transcriptómica)*

Mediante esta técnica se realiza la medida de la expresión de todos los genes de una muestra, tanto los RNA mensajeros como las moléculas reguladoras de microRNAs u otros smallRNAs y de moléculas reguladoras adicionales. A pesar de su complejidad y de la dificultad del análisis, es una técnica cada vez más demandada que se está instaurando en la mayor parte de los laboratorios de investigación, ya que, al igual que el análisis de exoma mencionado, permite analizar datos en ausencia de hipótesis previas que podrían sesgar los datos hacia un análisis incompleto.

4.2.3 *Medida de marcadores*

Se trata de la secuenciación de marcadores seleccionados a partir de una muestra amplia. Un ejemplo muy desarrollado sería el uso del biomarcador 16S rRNA, que se utiliza como sistema de identificación de procariotas u otros microorganismos, proceso conocido como análisis de la microbiota. Este marcador está presente en todas las bacterias y está bastante bien caracterizado, de forma que su secuenciación y análisis permite identificar a los microorganismos presentes en una muestra mixta formada por organismos desconocidos (por ejemplo, en las heces de pacientes o en muestras medioambientales). Dada la importancia de la microbiota y su relación con los sistemas inmunológico y nervioso, esta medida se está empleando con cada vez más frecuencia en la investigación clínica y biológica.

4.2.4 *PCR digital.*

Es un tipo de cuantificación génica de alta precisión que permite determinar de manera absoluta el número de copias de un gen concreto y con una sensibilidad altísima. Es una técnica de reciente incorporación en la Unidad pero que tiene un potencial muy alto para la detección de agentes infecciosos a niveles incuantificables para otras tecnologías o para hacer el seguimiento de enfermedad mínima residual en procesos tumorales.

4.2.5 *Transcriptómica de célula única.*

Mediante un complejo sistema de asignación de marcas genéticas a nivel de célula individual y deconvolución informática de dichas señales, la transcriptómica (el análisis de la expresión génica a nivel global) se puede diseccionar hasta llegar al grado de detalle de conocer qué genes se activan o reprimen en cada una de las células de una muestra, lo cual tiene una importancia esencial en estudios neurológicos, ya que permite estudiar cada tipo celular (neuronas, glía, endotelio, etc.) de manera individualizada y conocer su respuesta sin verse “contaminada” por las señales de otras células que se puedan estar regulando de una manera diferente.

5. ACTIVIDADES DESARROLLADAS POR LA UNIDAD DE GENÓMICA DEL PARQUE CIENTÍFICO DE MADRID

La Unidad de Genómica, en sus veinte años de recorrido, ha desarrollado miles de experimentos para muchos centenares de investigadores y emprendedores que sería imposible detallar. A modo de ejemplo, se describen someramente algunos de los proyectos de mayor envergadura en los que ha

participado recientemente o participa en la actualidad y que pueden servir de ejemplo del tipo de actividades que es capaz de desarrollar un laboratorio de servicios de genómica.

5.1 Proyecto PanCaTest (colaboración público-privada). El cáncer de páncreas es un tipo de cáncer muy agresivo y de difícil diagnóstico temprano. En este proyecto se intenta definir y validar una firma genética basada en microRNAs que permita distinguir entre subtipos de enfermedad agresivos o benignos o frente a otras patologías pancreáticas, de cara a dirigir mejor las terapias personalizadas.

5.2 Proyecto AgroGenDetect (colaboración público-privada). El proyecto está orientado a identificar moléculas de RNA reguladoras que se activen en el momento en que un hongo patógeno empieza a infectar a una planta de consumo (tomate, lechuga, cebolla, pimiento...) de forma que se pueda detectar su presencia antes de que se produzca una extensión que suponga la pérdida completa de la cosecha.

5.3 Proyecto NextThreat (de financiación pública), basado en la identificación de nuevos virus potencialmente peligrosos para el ser humano o la ganadería, que se puedan estar recombinando o evolucionando en lugares de alto contacto entre especies endémicas y exóticas (lugares de contacto de aves como las lagunas de Doñana, piscifactorías, abrevaderos naturales, etc.)

5.4 Proyecto INNOREN (financiación procedente de la Comunidad de Madrid), dirigido a conocer los mecanismos moleculares responsables de la enfermedad renal crónica a nivel de célula individual dentro del riñón, y en general a describir los procesos fibróticos que afectan a un enorme grado de la población y que ocasionan un perjuicio sanitario muy considerable.

5.5 Proyecto Spiral (proyecto empresarial), dirigido a la identificación de marcadores que permitan cuantificar la presencia de determinadas bacterias en la boca de pacientes odontológicos y detectar enfermedades bucales particularmente graves.

5.6 Proyecto Microbiota láctea (proyecto empresarial) dirigido a describir la microbiota presente en la leche y en muestras procedentes de niños en sus primeros días de alimentación.

5.7 Proyecto Geosmina (proyecto del Canal de Ysabel II) dirigido a identificar los microorganismos responsables de los brotes de geosmina que se producen ocasionalmente en los embalses de agua potable de la Comunidad de Madrid, afectando a la calidad del agua.

6. CONCLUSIONES

A pesar de la relevancia de los proyectos recién mencionados, la actividad principal de la Unidad de Genómica no deja de seguir siendo la realización de experimentos concretos que los distintos usuarios de la Unidad, principalmente investigadores básicos, encargan como servicio científico. Cada año, y de forma sostenida, se prestan servicios a más de 50 centros de investigación diferentes procedentes, como se ha comentado, de OPIs, Universidades, departamentos de investigación de hospitales o empresas biotecnológicas. En conjunto son más de 100 grupos de investigación los que confían cada año una parte de su experimentación fundamental a los técnicos de la Unidad de Genómica del Parque Científico de Madrid. Si bien hay una mayoría de estos investigadores (estimado en un 65 %) que pueden considerarse cercanos (empresas instaladas en el Parque Científico o conveniadas con él, OPIs u hospitales del Campus de Excelencia Internacional CEI CSIC-UAM; Universidades fundadoras del Parque), existe también una parte importante de investigadores que proceden de entidades localizadas lejos de la sede de la Unidad, lo cual nos indica la importancia de la labor de los laboratorios de servicios y su utilidad real para el avance de la investigación y del conocimiento a nivel del Sistema Público Español de Ciencia y Tecnología.

En resumen, pensamos que una posición relativamente independiente dentro del panorama de la Ciencia en España sin una dependencia estricta de una institución especializada con intereses científicos concretos, una dedicación exclusiva a la prestación de servicios avanzados con carácter generalista (no

restringido a una línea de conocimiento cerrada) y, por encima de todo, un empeño constante en desarrollar un servicio de la máxima calidad, adaptado a las necesidades de cada investigador al que se acoge no como cliente sino como colaborador, son los mimbres sobre los que asentar un laboratorio de servicios útil y práctico. Para un Parque Científico, disponer de esta herramienta supone una llamada de atracción muy positiva al hacer disponibles servicios y capacidades de alto valor añadido tanto a las empresas incubadas como con frecuencia también a las instituciones que forman parte de sus Patronatos.