

III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE ECONOMÍA, INDUSTRIA Y COMPETITIVIDAD

2204 *Resolución de 5 de febrero de 2018, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., por la que se publica el Convenio específico de colaboración con la Universidad de León, para la promoción e impulso de la investigación en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas.*

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., es un consorcio público de los previstos en los artículos 118 a 127 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, dotado de personalidad jurídica propia y adscrito al Instituto de Salud Carlos III.

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P. y la Universidad de León han suscrito con fecha 1 de diciembre de 2017 un Convenio.

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 48.8 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, se dispone su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 5 de febrero de 2018.—El Presidente del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, Jesús Fernández Crespo.

CONVENIO ESPECÍFICO DE COLABORACIÓN ENTRE EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED, M.P. (CIBER) Y LA UNIVERSIDAD DE LEÓN, PARA LA PROMOCIÓN E IMPULSO DE LA INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA TEMÁTICA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS

En Madrid, a 1 de diciembre 2017.

INTERVIENEN

De una parte, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P con domicilio en calle Monforte de Lemos, número 5, 28029 de Madrid, y CIF G85296226, representado por don Manuel Sánchez Delgado, con DNI núm. 36006803-G, gerente del mismo y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el notario de Madrid, don Joaquín Corell Corell, el día 15 de noviembre de 2012, con número tres mil seiscientos noventa y ocho de su protocolo (en adelante CIBER).

De otra parte, Universidad de León, representada en este acto por don Juan Francisco García Marín en calidad de Rector Magnífico de la Universidad de León, con DNI16.514.736-T y en virtud de las facultades que le confiere por el artículo 20 de la Ley Orgánica 6/2001, de Universidades y los artículos 78 y 80 de los Estatutos de la Universidad de León, fue nombrado para dicho cargo por Acuerdo 30/2012, de 4 de abril, de la Junta de Castilla y León, publicado en «Boletín Oficial de Castilla y León» número 69, de fecha 11 de abril de 2012, con domicilio en avenida de la Facultad, número 25, 24004 León.

Las partes se reconocen recíprocamente la capacidad para la firma de este Protocolo y, por este motivo,

EXPONEN

I

Ámbito normativo

I. Que corresponde a la Administración General del Estado en virtud de lo establecido en el artículo 149.1.15 de la Constitución, la competencia exclusiva sobre el fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

II. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, por la que se regula la investigación biomédica, contempla el fomento y la promoción de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud y prevé la colaboración y participación para la ejecución de programas o proyectos de investigación.

III. El artículo 47 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, define los convenios como aquellos acuerdos con efectos jurídicos adoptados por las Administraciones Públicas, los organismos públicos y entidades de derecho público vinculados o dependientes o las Universidades públicas entre sí.

IV. Que de acuerdo con la Orden Ministerial SCO/806/2006 de 13 de marzo, por la que se aprueban las bases reguladoras para la concesión de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, establece que los CIBER tienen como objeto:

a) Impulsar la investigación de excelencia en Biomedicina y Ciencias de la Salud que se realiza en el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, mediante el desarrollo y potenciación de estructuras estables de Investigación Cooperativa.

b) Promover y financiar, a través del Instituto de Salud Carlos III, la asociación estable de grupos de investigación pertenecientes a centros de investigación, en las diversas modalidades de Investigación Cooperativa en Red (Centro de Investigación Biomédica en Red y Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud), para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

c) Generar grandes Centros de Investigación traslacional estables, de carácter multidisciplinar y pluriinstitucional, donde se integre la investigación básica, clínica y poblacional, al objeto de desarrollar un único programa común de investigación, focalizado en ciertas patologías que son relevantes para el Sistema Nacional de Salud por su prevalencia o que, debido a la repercusión social de las mismas, son consideradas estratégicas para el mismo.

II

Fines de las instituciones

I. Que la Universidad de León es uno de los Agentes de Cooperación Pública Estables consorciados en la constitución del Consorcio CIBER, mediante Convenio que se firmó en fecha 30 de marzo de 2006, modificada por Resolución de 27 de noviembre de 2008 (BOE de 17 de diciembre de 2008) dependiendo de dicha Institución un grupo de investigación del Consorcio CIBER.

II. Que el CIBER es un Consorcio constituido por diversas instituciones y centros de investigación con sede social en distintas Comunidades Autónomas, el CSIC y el Instituto de Salud Carlos III, el cual, de conformidad con el artículo 2 de sus estatutos, es uno de los instrumentos de los que dispone la Administración para alcanzar las metas establecidas en la Estrategia Estatal y en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación para el periodo 2013-2020, así como contempla que son finalidades específicas del Consorcio las siguientes:

a) La realización de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en las áreas temáticas de bioingeniería, biomateriales y nanomedicina, enfermedades raras,

enfermedades respiratorias, enfermedades hepáticas y digestivas, epidemiología y salud pública, salud mental, diabetes y enfermedades metabólicas y fisiopatología de la obesidad y nutrición, fragilidad y envejecimiento saludable, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

b) Contribuir a la resolución de los problemas de la asistencia sanitaria relacionados con dichas áreas.

c) Promover la participación en actividades de investigación de carácter nacional y especialmente de las incluidas en los Programas Marco Europeos de I+D+I y en Horizonte 2020.

d) Promover la transferencia y la explotación económica de resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo para incrementar su competitividad.

e) Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el ámbito de cada área temática de investigación.

III

Declaración de intenciones

Con base en los fines antes expuestos, es objetivo común a las partes impulsar la investigación y están de acuerdo, en la necesidad de colaborar de forma que se impulse y posibilite la participación de los profesionales sanitarios en los grupos de investigación, concretamente, en el Área temática CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas por lo que, deciden formalizar el presente Convenio que se registrá por las siguientes

CLÁUSULAS

Primera. Objeto del Convenio.

La Universidad de León y el CIBER tienen como finalidad común la promoción de la Investigación Biomédica y más concretamente incentivar e incrementar la Investigación en sus centros asistenciales. De acuerdo con esta idea La Universidad de León y el CIBER asignarán recursos y coordinarán la labor investigadora en sus centros asistenciales a través de las fórmulas que en el futuro se vayan concretando.

En este sentido, ambas partes impulsarán la investigación a través de la coordinación de sus estructuras, de sus conocimientos y de sus disponibilidades, impulsando la participación de los profesionales en la investigación en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas.

Segunda. Programa de investigación.

El Convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación de la Universidad de León de fondos al CIBER para la realización del proyecto de Investigación que se adjuntan en el anexo del presente Convenio.

Tercera. Ayudas económicas.

a) Las aportaciones económicas que se efectúen por parte de Universidad de León al CIBER se destinarán exclusivamente a la realización del proyecto de investigación que se adjuntan en el anexo del presente Convenio.

b) La colaboración en el Proyecto de Investigación «Papel protector de la melatonina en enfermedades hepáticas», se traducirá en la financiación de una cuantía total de trece mil novecientos diecisiete euros con ochenta y siete céntimos (13.917,87 €).

c) Del mismo modo, el CIBER aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para el proyecto de Investigación, descritas en los anexos del presente Convenio, en concreto: personal de grupo, el equipamiento (sonicador de muestras, equipo de qRT-PCR y Nanodrop, y los materiales fungibles (reactivos de PCR y Western blot) necesarios para el desarrollo del proyecto de investigación (anexo I).

Cuarta. *Comisión de seguimiento y evaluación del programa.*

1. La composición de la Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa será la siguiente:

A) En representación del CIBER:

- El Gerente del CIBER, o persona en quien delegue.
- El responsable de convenios del CIBER, o persona en quien delegue.
- Un Investigador Principal del CIBER o persona en quien delegue.

B) En representación Universidad de León:

- El Rector de la Universidad de León, o persona en quien delegue.
- El Investigador principal del proyecto, o en quien el delegue.
- El Gerente de la Universidad de León, o persona en quien delegue.

El funcionamiento de este órgano paritario y colegiado se adecuará a lo indicado en los artículos 15 a 22 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Quinta. *Obligaciones de las partes.*

La cantidad que La Universidad de León transferirá al CIBER es por un importe trece mil novecientos diecisiete euros con ochenta y siete céntimos (13.917,87 €).

Dicha cuantía no incluye IVA pues las cantidades a aportar por la Universidad de León no lo son en concepto de contraprestación directa y equivalente a los servicios a prestar por el CIBER, sino que tienen como finalidad coadyuvar a la consecución del objeto común y a los fines del presente convenio establecidos en las cláusulas primera y segunda.

La Universidad de León ingresará dicha cantidad en la cuenta corriente del Banco Sabadell titularidad de CIBER cuyo código IBAN es: ES23 0081 0398 8600 0182 8991.

El CIBER aporta el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para el proyecto de Investigación, descritas en la cláusula tercera letra c).

Sexta. *Seguimiento y justificación económica de las ayudas concedidas.*

1. La Comisión de Seguimiento y Evaluación cuya composición se establece en la cláusula cuarta de este convenio será la encargada de velar por su cumplimiento y desarrollo.

2. La Universidad de León efectuará la transferencia de la cantidad fijada en la cláusula tercera al CIBER, a partir de la fecha en que surta efectos el presente convenio.

3. El CIBER presentará antes del 31 de marzo del ejercicio presupuestario inmediatamente posterior, una certificación conforme la transferencia ha sido destinada a la financiación de los objetivos del Programa, detallados en la cláusula segunda de este Convenio.

4. El CIBER deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Programa, y cuando proceda ponerlas a disposición de la Universidad de León, y de los respectivos órganos de fiscalización y control de cuentas, según lo establecido en la Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria.

5. El CIBER se compromete a respetar la normativa vigente y a cumplir con las obligaciones que le imponen las disposiciones aplicables a la realización del Proyecto científico comprendiendo la cumplimentación de cualquier notificación y/o comunicación preceptiva y obtención de cualquier autorización que deba recabarse, ya sea de las autoridades sanitarias o de los responsables de los centros sanitarios.

Séptima. *Cotitularidad de los estudios.*

Las publicaciones que se deriven del desarrollo de éste convenio deben explicitar el origen de la financiación. La utilización y difusión de otros resultados de la investigación diferentes a las publicaciones científicas se hará de común acuerdo entre las partes.

Los derechos de propiedad intelectual que puedan resultar del desarrollo del proyecto que constituye el objeto del presente Convenio se repartirán entre las partes en la siguiente proporción: Universidad de León 50% y CIBER 50%.

Octava. *Relación laboral entre las partes.*

La colaboración no implica relación laboral alguna con cualquiera de las partes que firman este Convenio, y se basa en los principios de buena fe y de eficacia para que la labor investigadora pueda ser realizada con éxito.

Novena. *Eficacia y prórroga.*

El presente convenio resultará eficaz una vez inscrito en el Registro Electrónico estatal de Órganos e Instrumentos de Cooperación del sector público estatal, y publicado en el «Boletín Oficial del Estado» y tendrá una eficacia de un año, pudiendo prorrogarse anualmente de forma expresa por las partes antes del vencimiento de su vigencia inicial o, en su caso, de sus prórrogas, hasta un máximo de cuatro prórrogas de conformidad con lo dispuesto en el artículo 49.h) de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

En el caso de que por mutuo acuerdo se decida la prórroga, dicha decisión deberá contar previamente con un informe en el que se ponga de manifiesto los beneficios de dicha prórroga en relación con el desarrollo del proyecto.

Décima. *Jurisdicción.*

El presente convenio se regulará por mutuo acuerdo entre las partes. Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del mismo que no puedan ser resueltas de forma amigable, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la Jurisdicción Contenciosa Administrativa, siendo competentes los Juzgados y Tribunales de Madrid, con renuncia expresa de las partes a cualquier otro fuero territorial que pudiera corresponderles.

Undécima. *Naturaleza jurídica.*

A tenor de lo preceptuado por el artículo 4.1.c) del texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público, aprobado por Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, el presente convenio queda fuera del ámbito de aplicación de dicha Ley.

El presente Convenio se rige por lo dispuesto en el capítulo VI del título preliminar de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Duodécima. *Protección de datos.*

Las partes se comprometen a tratar los datos de carácter personal a que, en su caso, tengan acceso o sean objeto de cesión en el marco de aplicación del presente convenio de colaboración, de conformidad con lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como con la normativa que la desarrolla.

Decimotercera. *Causas de extinción.*

Será motivo de extinción del presente Convenio:

- La total realización del objeto del Convenio.
- Extinción por expiración del plazo de vigencia inicial o, en su caso, de cualquiera de sus prórrogas.
- Extinción por resolución basada en el incumplimiento de alguna de las partes, estableciéndose un preaviso de 10 días para que la parte incumplidora pueda subsanar el incumplimiento.

– Extinción por denuncia unilateral de cualquiera de las partes, para que es suficiente un preaviso de tres meses.

Y en prueba de conformidad, firman el presente documento, por duplicado, y a un solo efecto, en la ciudad y fecha al comienzo expresadas.– El Gerente del Consorcio, Manuel Sánchez Delgado.–El Rector de la Universidad de León, Juan Francisco García Marín.

ANEXO I

Personal:

María Jesús Tuñón, Investigador principal.
Irene Crespo Gómez.

Descripción del proyecto:

Papel protector de la melatonina en enfermedades hepáticas.

La inexistencia de un tratamiento quimioterapéutico específico para el hepatocarcinoma (HCC) y el incremento de la incidencia de esta enfermedad en los países occidentales (incluyendo a España y a otros de la Unión Europea) hacen necesaria la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos. El objetivo del estudio es profundizar en diversos mecanismos involucrados en la patogénesis del HCC y en el efecto sobre los mismos del tratamiento con melatonina. Como otros tumores, el HCC se caracteriza por la disregulación de la apoptosis, el ciclo celular y la angiogénesis. Los procesos de muerte celular programada no apoptóticos, como la autofagia, pueden ser relevantes en el tratamiento del cáncer. La autofagia es un proceso fisiológico en el que la propia célula digiere sus componentes dañados y recicla los aún útiles. Este mecanismo puede proteger del daño a los hepatocitos normales en la fase de displasia reduciendo la progresión tumoral, pero permite a los tumorales soportar la hipoxia y la escasez de nutrientes favoreciendo la progresión tumoral. Por otra parte, la fibrogénesis tiene un importante papel en la progresión a HCC de patologías crónicas a través de un mecanismo de activación de las células estrelladas hepáticas (CEH). La melatonina (Mel) es una hormona indólica con gran capacidad antioxidante, anti-inflamatoria, inmunomoduladora y antitumoral. Miembros del equipo investigador han demostrado mediante estudios *in vitro* que la Mel tiene un amplio espectro de propiedades antitumorales, con efectos antiproliferativos, proapoptóticos y antiangiogénicos en el HCC. En estudios realizados en diversos modelos animales de daño hepático también hemos comprobado muy recientemente la capacidad de la Mel en la modulación de fibrogénesis. En el presente proyecto se abordará, tanto en modelos 1 Inicial *in vitro* como *in vivo*, el efecto del tratamiento con Mel profundizar en el estudio de los efectos protectores de la Mel sobre las principales vías de señalización de la autofagia, la apoptosis y la fibrogénesis hepática

Material y métodos: Para llevar a cabo el proyecto se utilizarán para el estudio 140 ratones macho ICR de 5 semanas de edad. A las 6 semanas de edad se procederá a la inducción de HCC mediante la administración intraperitoneal (ip) una vez a la semana de DEN (35 mg/kg peso vivo) durante 8 semanas. La melatonina (Mel) (Sigma) será administrada a los ratones en los que se ha inducido HCC por vía ip (5 o 10 mg/kg al 2,5% en etanol) diariamente durante todo el experimento (30 semanas) desde la semana 4 del estudio. El sacrificio de los animales será realizado a las 15, 20, 25 y 30 semanas del comienzo de la inducción del HCC previa anestesia del animal. Con los animales anestesiados se procederá a la extracción de sangre de la cavidad cardiaca y a realizar la extracción del hígado. Los animales serán aleatoriamente incluidos en 16 grupos experimentales (n=8 ratones):

Determinaciones analíticas:

– Determinaciones plasmáticas en el modelo *in vivo*: Se analizarán las actividades ALT, AST, FA y GGT y las concentraciones de creatinina, proteínas totales, albúmina y bilirrubina.

– Estudios histológicos en el modelo in vivo: La expresión de marcadores del proceso de fibrosis las secciones de tejido se incubarán con un anticuerpo policlonal de α -SMA (Abcam, Cambridge) y como marcador de HCC se realizará una tinción con la proteína oncofetal Glipican 3 o con el anticuerpo Heppar-1.

– Western blot: Mediante esta técnica se analizará la expresión de diversos marcadores de fibrosis (α -SMA, Smad3, pSmad3, Smad7, PDGF, CTGF, TGF β), marcadores de estrés de retículo (Bip, CHOP, XBP1s, p-IRE, ATF6, caspasa-12, PERK, p-PERK), marcadores de autofagia (Becli-1, LC3I/II, p62, UVRAG, LAMP1) marcadores de apoptosis (Bax, Bcl-2, citocromo-c, BclxL, FasL, PARP, Caspasa 3) y marcadores tumorales (CK18, Ki67). -RT-PCR cuantitativa a tiempo real (qRT-PCR). Determinaremos la expresión de los principales genes fibróticos (procolágeno I, colágeno I y III, α -SMA, TGF β , Smad3, Smad7, PDGF y CTGF), de estrés de retículo (Bip, CHOP, GRP94, ATF4 y ATF6), de autofagia (Beclin-1, UVRAG y p62), de apoptosis (Bax, Bcl-2), y tumorales (AFP, Ki67, PCNA).

– Análisis estadístico: Los resultados se expresarán como medias y error estándar de la media (EEM). Los datos se evaluarán mediante la prueba t de Student y ANOVA. El análisis de los datos se llevará a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS.