

III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

8539 *Resolución de 13 de julio de 2020, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., por la que se publica el Convenio con el Institut Català d'Oncologia, para la promoción e impulso de la investigación en el área de Epidemiología y Salud Pública.*

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 el Institut Català d'Oncologia han suscrito con fecha 13 julio de 2020 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, 13 de julio de 2020.–La Presidenta del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., Raquel Yotti Álvarez.

CONVENIO ENTRE EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED, M.P. (CIBER) Y EL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA, PARA LA PROMOCIÓN E IMPULSO DE LA INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA TEMÁTICA DE EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

En Madrid, a 13 de julio de 2020.

INTERVIENEN

De una parte, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., con domicilio en c/ Monforte de Lemos, número 5, 28029 de Madrid, y CIF G85296226, representado por don Manuel Sánchez Delgado, con DNI núm. ****6803*, 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, el Institut Català d'Oncologia (ICO), representado en este acto por doña Candela Calle Rodríguez en calidad de Directora General, con DNI ****5438* y con domicilio en Gran Vía de l'Hospitalet, número 199-203 de L'Hospitalet de Llobregat, y en virtud del poder otorgado en Barcelona con fecha 8 de abril de 2010 con número de protocolo 1043 ante el Notario don Carlos Masià Martí.

Las partes se reconocen recíprocamente la capacidad para la firma de este convenio 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 el Institut Català d'Oncologia es una empresa pública, en concreto, un centro público y monográfico sobre el cáncer que se ocupa de la enfermedad de forma integral, ya que reúne, dentro de la misma organización, la prevención, la asistencia, la formación especializada y la investigación y tiene como objetivos, entre otros, el promover la investigación y educación sanitarias, así como la voluntad de impulsar, promover y desarrollar la investigación y el conocimiento científico y tecnológico en el campo de las ciencias de la salud y de la vida desde las vertientes básica, clínica, epidemiológica, salud pública, económica y en servicios de salud. Para ello la entidad cuenta con investigadores propios y adscritos a través de sus convenios de colaboración con entidades públicas trabajando en el campo de la biomedicina en el entorno de Bellvitge.

II. Que el CIBER es un Consorcio constituido por diversas instituciones y centros de investigación con sede social en distintas Comunidades Autónomas, el CSIC, M.P., y el Instituto de Salud Carlos III, O.A, M.P., 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 de Epidemiología y Salud Pública por lo que, deciden formalizar el presente Convenio que se registrará por las siguientes

CLÁUSULAS

Primera. Objeto del Convenio.

El Institut Català d'Oncologia 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 el Institut Català d'Oncologia y el CIBER asignarán recursos y coordinarán la labor investigadora en sus centros asistenciales.

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 Epidemiología y Salud Pública.

Segunda. Programa de investigación.

El convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación del Institut Català d'Oncologia de fondos al CIBER para la realización del proyecto de Investigación que se adjunta en el Anexo del presente convenio.

Tercera. Ayudas Económicas.

a) Las aportaciones económicas que se efectúen por parte del Institut Català d'Oncologia al CIBER se destinarán exclusivamente a la realización del proyecto de investigación que se adjunta en el anexo del presente Convenio.

b) La colaboración en el Proyecto de Investigación «Perfil molecular del envejecimiento en la patogénesis y pronóstico de la leucemia linfática Crónica», se traducirá en la financiación de una cuantía total de veinte mil (20.000) euros.

c) Del mismo modo, el CIBER aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para el proyecto de Investigación, descrito en el anexo del presente Convenio, en concreto: a CIBER le corresponderá conocer la epidemiología de la leucemia linfocítica crónica y del mieloma múltiple y de sus respectivos precursores, elaborar protocolos de investigación para poner en marcha sendos estudios de investigación que permitan avanzar en el conocimiento de dichas entidades, elaborar un cuestionario epidemiológico ad-hoc y revisar su implementación informática, cooperar en

la elaboración del plan de análisis de los datos recogidos en los proyectos y supervisar su ejecución y coordinar las publicaciones que se deriven.

Cuarta. Comisión de seguimiento y evaluación del Programa.

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 del ICO,

- La Directora general, o persona en quien delegue.
- La jefa de grupo, o persona en quien delegue.
- El Investigador principal del proyecto, 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 el ICO transferirá al CIBER es por un importe de veinte mil euros (20.000 €).

Dicha cuantía no incluye IVA, pues las cantidades a aportar por Institut Català d'Oncologia 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.

Al CIBER le corresponderá conocer la epidemiología de la leucemia linfocítica crónica y del mieloma múltiple y de sus respectivos precursores, elaborar protocolos de investigación para poner en marcha sendos estudios de investigación que permitan avanzar en el conocimiento de dichas entidades, elaborar un cuestionario epidemiológico ad-hoc y revisar su implementación informática, cooperar en la elaboración del plan de análisis de los datos recogidos en los proyectos y supervisar su ejecución y coordinar las publicaciones que se deriven.

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. El Institut Català d'Oncologia efectuará la transferencia de la cantidad fijada en la cláusula tercera al CIBER, a partir de la entrada en vigor de este convenio.

3. El presente convenio no instrumenta la concesión de una subvención, de conformidad con la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

4. 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.

5. El CIBER deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Programa, y cuando proceda ponerlas a disposición de Institut Català d'Oncologia, 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.

6. 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. Si así se fija en el proyecto, será imprescindible la firma del Consentimiento Informado previo de cada paciente.

Séptima. Cotitularidad de los estudios.

Las publicaciones que se deriven del desarrollo de este 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 derivados de este convenio se repartirán entre las partes de la siguiente forma: CIBER 10 %. Institución 90 %.

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, prórroga y modificación.

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 vigencia de un año, pudiendo prorrogarse 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.

Las partes firmantes podrán modificar los términos del presente Convenio en cualquier momento, mediante acuerdo unánime de todos ellos, que se reflejará en una adenda al mismo.

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, por acuerdo de las partes alcanzado en el seno de la comisión de seguimiento a que se refiere la cláusula cuarta del convenio, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la Jurisdicción Contencioso-Administrativa.

Undécima. Naturaleza jurídica.

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 conformidad con lo que dispone el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos), y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Decimotercera. *Causas de extinción y resolución.*

El presente convenio se extingue por el cumplimiento de las actuaciones que constituyen su objeto o por incurrir en causa de resolución.

Son causas de resolución del presente Convenio:

- El acuerdo unánime de todos los firmantes.
- El transcurso del plazo de vigencia del convenio sin haberse acordado la prórroga del mismo.
- El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por parte de alguno de los firmantes. En este caso, cualquiera de las partes podrá notificar a la parte incumplidora un requerimiento para que cumpla en un determinado plazo con las obligaciones o compromisos que se consideran incumplidos. Este requerimiento será comunicado al responsable del mecanismo de seguimiento, vigilancia y control de la ejecución del Convenio y a la otra parte firmante. Si trascurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la parte firmante la concurrencia de causa de resolución y se tendrá por resuelto el Convenio. La resolución del Convenio por esta causa podrá conllevar la indemnización de los perjuicios causados si así se hubiera previsto.
- La denuncia unilateral de cualquiera de las partes, para lo cual es suficiente un preaviso de tres meses.
- Por decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.

Y en prueba de conformidad, firman electrónicamente el presente convenio.–El Gerente del Consorcio, Manuel Sánchez Delgado.–La Directora General del Institut Català d'Oncologia, Candela Calle Rodríguez.

ANEXO I

«Perfil molecular del envejecimiento en la patogénesis y pronóstico de la leucemia linfática crónica»

El objetivo global es describir la patogénesis de la leucemia linfática crónica (LLC) a través de la caracterización del estado de envejecimiento de los pacientes con biomarcadores, y describir estos biomarcadores en población control según variables geriátricas.

Los objetivos específicos del estudio son:

1. Estimar la supervivencia de los pacientes con LLC a cinco años del diagnóstico y analizar los factores pronósticos clásicos, biológicos y geriátricos.
2. Evaluar los miRNA circulantes como biomarcadores de envejecimiento, y como factores pronósticos de la LLC.
3. Evaluar determinados polimorfismos como biomarcadores de envejecimiento, y como factores pronósticos de la LLC.
4. Evaluar los niveles en suero de la IGF-1 y IGFBP-3 como biomarcadores de envejecimiento, y como factores pronósticos de LLC.

Metodología:

Utilizaremos información clínica y epidemiológica de 200 casos incidentes de LLC de los estudios MCC-Spain y EpiLymph-España. La información se ha obtenido mediante entrevista personalizada, revisión de historias clínicas, y muestras de sangre y saliva. Se dispone del genotipado de estos participantes del ADN extraído de sangre o saliva, y se detectarán miRNA circulantes, IGF-1 y IFGBP-3. Con el fin de evaluar su distribución en la población control, se testarán estos biomarcadores en 400 controles apareados por sexo, edad y centro. Se realizarán análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox. El conocimiento del proceso del envejecimiento, así como la traslación de este mecanismo a la patogénesis de la LLC, será muy relevante para el manejo clínico del paciente y para el abordaje del progresivo envejecimiento de la población.

MicroARN circulantes, envejecimiento y LLC:

Los microARN (miRNA, por las siglas en inglés) son una clase de ARN no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos que tienen la capacidad de regular la expresión génica. Los miRNA están implicados en casi todos los procesos biológicos (diferenciación celular, proliferación y muerte celular, control metabólico, silenciamiento de transposones y defensa antiviral).

La expresión desregulada de miRNA se asocia con la transformación maligna celular y fue descrita por primera vez en 2002 cuando se observó en la mayoría de los pacientes una disminución en la regulación con LLC, del miRNA15a y miRNA16-1, localizados en el cromosoma 13q14.3, una delección genómica común en los pacientes de LLC (Callin 2002). Desde 2007 se pueden detectar miRNA también en diferentes fluidos corporales del ser humano (por ejemplo, saliva, orina, leche materna, plasma, suero) abriendo la posibilidad de utilizar los miRNA como biomarcadores de diagnóstico en grandes estudios epidemiológicos de diferentes enfermedades (Chim 2008, Lawrie 2008). Los niveles circulantes de miRNA pueden ser biomarcadores útiles para la detección precoz del cáncer y para elegir la opción terapéutica más adecuada (Cortez 2011), aunque nuestra comprensión sobre los miRNA circulantes es aún un campo de conocimiento incipiente.

Algunos miRNA se han asociado al proceso del envejecimiento. Los miRNA, tales como el miRNA-21, son importantes reguladores de la respuesta inmunitaria asociados con el envejecimiento (Olivieri 2012). Se han encontrado niveles más bajos de algunos miRNA (por ejemplo, el miRNA-221) en personas de edad avanzada que en individuos jóvenes (Noren 2010). En varios estudios, la reducción de la masa de los músculos esqueléticos, característica típica del envejecimiento, se ha asociado con la modulación de miRNA (Hitachi 2013, Rivas 2014). La expresión de los miRNA asociados a la masa muscular está regulada por la restricción calórica (Palmer 2014), y puede verse afectada por otros factores como la actividad física y ciertas enfermedades (Pasiakos 2013, Zacharewicz 2013). Existen miRNA específicos, tales como los de la familia de miRNA-34, que se han asociado con el envejecimiento y ciertas enfermedades de la vejez, incluyendo el cáncer (Rokavec 2014).

La expresión alterada de determinados miRNA en células B de LLC (miRNA-155, miRNA-181B, miRNA-125, miRNA-21, miRNA-150, miRNA-146, miRNA-34, miRNA-17/92, miRNA-29, miRNA -97) se han asociado al pronóstico de la LLC en algunos estudios (Negrini 2014, Moussay 2011, Di Lizio 2012). Moussay et al (2011) examinaron los perfiles plasmáticos de miRNA en una cohorte de 41 pacientes con LLC y determinaron que el miRNA-20 está relacionado con el tiempo hasta el primer tratamiento. Varios miRNA se han asociado de manera independiente con el envejecimiento y con respuestas inmune e inflamatoria (miRNA19A-19B) (Ferrer 2013). Sin embargo, los datos sobre el papel de los miRNA circulantes asociados al envejecimiento como factores pronósticos de LLC, así como su asociación con los datos epidemiológicos y clínicos, son escasos en la actualidad ya que éste es un campo aún incipiente.

Determinantes genéticos asociados con el envejecimiento y LLC:

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y estudios de análisis de polimorfismos en genes candidatos específicos (Di Bernardo 2008, Crowther-Swanepoel 2010, Slager 2011), han permitido asociar algunos polimorfismos a la supervivencia global (genes GMT, APOE, CYP2E1, GSTP1 y NAT1) y al pronóstico de la LLC (genes MDM2, CD38 y IRF4; Rasi 2010, Han 2010). Asimismo, los estudios de GWAS y estudios de biomarcadores genéticos han permitido determinar polimorfismos genéticos en diferentes genes relacionados con el proceso de envejecimiento, senescencia celular y su relación con diferentes patologías (Dato 2013, Jeck 2012).

Debido a que la LLC afecta a personas mayores, determinados polimorfismos relacionados con el envejecimiento y la senescencia, podrían ser factores pronósticos de la LLC. Determinados polimorfismos en genes supresores de tumores (p53), genes activadores de vías inflamatorias (TNF, Interleucinas IL-6, IL-10 e IL-12), genes involucrados en la señalización de la insulina (IGF), y genes responsables del metabolismo lipídico (Apolipoproteína E) se consideran biomarcadores del envejecimiento (Pallis 2013) y podrían influenciar el pronóstico de la LLC (Cramer & Hallek 2010). Otros polimorfismos típicos del proceso de envejecimiento no han sido aún estudiados como factores pronóstico de los pacientes de LLC (genes GPX1, SOD2, NOS1, MAP3K7, GSTZ1, PON1, INSR entre otros; Dato 2013).

Finalidad del proyecto:

La finalidad del proyecto es describir la patogénesis de la leucemia linfática crónica (LLC) a través de la caracterización del estado de envejecimiento de los pacientes. Para ello, utilizaremos biomarcadores relacionados con el proceso del envejecimiento, como los miRNA, determinados polimorfismos y niveles séricos de IGF-1 y IGF-BP3. Asimismo, pretendemos describir estos mismos biomarcadores en la población control según variables geriátricas como la edad.

Muchos estudios señalan el gran peso del envejecimiento en el manejo clínico de la LLC. Sin embargo, en nuestro conocimiento ningún grupo de investigación ha abarcado hasta la fecha el estudio de los biomarcadores del envejecimiento de forma global en la caracterización de la patogénesis de la LLC. La evaluación del proceso del envejecimiento, así como la traslación de este mecanismo a la patogénesis de la LLC, va a tener un gran potencial de cara al manejo clínico de la LLC y el abordaje del cambio demográfico debido al progresivo envejecimiento de la población.