

ACUERDO DE DESARROLLO Y EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y EXPLOTACIÓN DE SUS RESULTADOS EN EL MARCO DEL PLAN COMPLEMENTARIO DE BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA SALUD (C.17, I1) «PLAN DE RECUPERACIÓN, TRANSFORMACIÓN Y RESILIENCIA - FINANCIADO POR LA UNIÓN EUROPEA – NEXTGENERATIONEU» EN GALICIA

En Santiago de Compostela, a fecha de la última firma electrónica incorporada.

REUNIDOS

De una parte, la **Fundación Kertor**, (en adelante, la “**Fundación Kertor**” o la “**Entidad Coordinadora**”) con domicilio en calle en el Edificio Emprendia, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela (A Coruña) y NIF G-70477559. Constituida mediante escritura pública otorgada ante el Notario del Ilustre Colegio de Galicia, Don Antonio Fernández Naveiro, con fecha 27 de enero de 2016, con el número 91 de su protocolo, e inscrita en el Registro de Fundaciones el 1 de agosto de 2016 con el número 2016/8; debidamente representada por Doña María Isabel Loza García, en su condición de patrona con facultades delegadas solidarias en virtud de la escritura otorgada ante el Notario de A Coruña, D. Víctor José Peón Rama, con fecha 15 de julio de 2022, bajo el número 1594 de orden de su protocolo.

De otra parte, UNIVERSIDADE da Coruña (en adelante, la “**UDC**”), con domicilio en [PASEO DA MAESTRANZA, NÚM. 9]. C.P 15001-A Coruña y NIF [Q6550005J]; debidamente representada por D. JULIO E. ABALDE ALONSO, Rector magnífico de la Universidad de La Coruña en virtud de Decreto 5/2020 do 9 de enero de 2020, publicado en el DOG nº 7, de 13 de enero de 2020 de su nombramiento, y por las facultades conferidas por la Ley orgánica 2/2023, de 22 de marzo, del Sistema Universitario y el Decreto 101/2004, de 13 de mayo modificado por el Decreto 194/2007, do 11 de Octubre por el que se aprueban los Estatutos de la Universidad de La Coruña. En adelante, la “**Entidad Líder**”.

De otra parte, la Fundación Profesor Novoa Santos, entidad gestora del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), con domicilio en Avda. Xubias de Arriba, 84, 15006 de A Coruña y NIF G15335219 Constituida mediante escritura pública otorgada ante el Notario del Ilustre Colegio de A Coruña, Don Emilio López de Paz, con fecha 27 de diciembre de 2012, con el número 1237 de su protocolo, e inscrita en el Registro de Fundaciones de Interés Gallego con el número 1991/9; debidamente representada por D^a Patricia Rey Pérez, en su condición de Directora en virtud de escritura otorgada ante el Notario de A Coruña, D. Miguel A. Hortiguela Esturillo. Con fecha 123 de noviembre de 2018 bajo el número 1836 de su protocolo.

En adelante, la **FPNS** será denominada como “**Entidad Socia**”.

En adelante, la Entidad Líder y las Entidades Socias serán denominados conjuntamente como el “**INVESTIGADOR**” o el “**Equipo Investigador**”.

La Fundación Kertor y el INVESTIGADOR -así como las entidades que lo integran- se denominarán, en adelante y conjuntamente, las "**Partes**" e individualmente cualquiera de ellas, la "**Parte**".

Las Partes se reconocen mutuamente la capacidad legal necesaria para formalizar el presente documento

EXPONEN

- I. Que el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia (en adelante, el "**MRR**") establecido por el Reglamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de febrero de 2021, por el cual se establece el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia de la UE (Reglamento del MRR), rige el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (en adelante, también PRTR) informado favorablemente por la Comisión Europea el 16 de junio de 2021 y aprobado por el Consejo de la Unión Europea el 6 de julio de 2021.
- II. Que dentro de los objetivos del PRTR, la Inversión 1 del componente 17 (C17.I1) contempla los Planes Complementarios como un instrumento de colaboración entre las Comunidades Autónomas y la Administración General del Estado en la ejecución de las políticas de I+D+I, alineando prioridades y estableciendo sinergias en áreas estratégicas comunes. Dentro de estos Planes Complementarios se encuentra el relativo a la Biotecnología aplicada a la Salud (en adelante, el "**Plan Complementario**").
- III. Que el 16 de noviembre de 2021 se firma el convenio marco entre la Administración General del Estado, a través del Ministerio de Ciencia e Innovación y las Administraciones de las Comunidades Autónomas de País Vasco, Cataluña, Galicia, Castilla la Mancha y Extremadura (incorporándose más tarde Aragón y Andalucía), para la realización de dicho Plan Complementario.
- IV. Que dicho Plan Complementario se firmó oficialmente en Barcelona el día 17 de febrero de 2022 y se dirige al "Desarrollo de herramientas para diagnóstico, pronóstico y terapias avanzadas o dirigidas en medicina personalizada", definiendo seis Líneas de Actuación (LAs) en cuya ejecución participan cinco Comunidades Autónomas (CCAA): País Vasco, Cataluña (coordinadora), Castilla La Mancha, Extremadura y Galicia. La Comunidad Autónoma de Galicia participa actualmente como socio estratégico con fondos propios estando representada por la Fundación Kertor e incluye a las tres Universidades y los tres Institutos de Investigación Sanitaria de nuestra Comunidad.
- V. El desarrollo del Plan Complementario, en la parte que le corresponde ejecutar a la Comunidad Autónoma de Galicia, se concretó en la propuesta de actividades formulada en el anexo I del Acuerdo del Consejo de Política Científica, Tecnológica y de Innovación de 22 de junio de 2022.
- VI. Asimismo, el desarrollo de dichas actividades se concretó en los Convenios de Colaboración suscritos entre la Agencia Gallega de Innovación (en adelante, "**GAIN**"), la Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional y Universidades, la Fundación Kertor, la Universidad de Santiago de Compostela, la

Universidad de A Coruña, la Universidad de Vigo, la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, la Fundación Profesor Novoa Santos y la Fundación Biomédica Galicia Sur para instrumentar la aportación Estatal (vía MRR) y de Galicia (con cargo a los fondos propios de GAIN y de la Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional y Universidades) al desarrollo del Plan Complementario en Galicia el 19 de mayo de 2023. En adelante, los “*Convenios de Colaboración*”.

- VII.** Que de conformidad con los Convenios de Colaboración, corresponde a la Fundación Kertor, en su calidad de entidad coordinadora del Plan Complementario para Galicia, el desarrollo del mismo desde la Comunidad. En particular, entre otras funciones, corresponde a la Fundación Kertor la coordinación, seguimiento y gestión científico-técnica de las distintas líneas de actuación (LAs) del programa en Galicia en el marco del Plan de Trabajo descrito en el expositivo V aplicando su metodología propia.
- VIII.** La Fundación Kertor, sin ánimo de lucro, tiene como objetivo promover el descubrimiento eficiente de fármacos mediante una nueva metodología de I+D intensivo que consigue una reducción media de tiempo y costes de más del 70%, respecto al standard del sector, validado en programas con centros de investigación y compañías biotecnológicas y farmacéuticas. La Fundación tiene experiencia en programas que han colocado a España por primera vez en el mapa de innovación abierta de spotlights de la EMEA. A su vez, diferentes iniciativas desarrolladas (I2D2, Cancer Innova, partenariado estratégico con Astra-Zeneca, etc.) han permitido el descubrimiento y avance de nuevas terapias en la cadena de valor, con un nuevo proceso circular de descubrimiento de fármacos.
- IX.** En el marco de estas labores de coordinación, a efectos de seleccionar y priorizar proyectos de investigación en biotecnología aplicada a la salud que contribuyan a avances científico-técnicos en las LAs en el marco del Plan Complementario, la Fundación Kertor lanzó una llamada de Expresiones de Interés (EdI) destinada a captar propuestas innovadoras en este sentido de conformidad con lo establecido en las bases de dicha llamada (en adelante, las “*Bases*”).
- X.** Que las expresiones de interés presentadas a dicha llamada que fueron elegibles se sometieron a un proceso de priorización técnica por parte del Comité Técnico del Plan Complementario de Biotecnología. Aquellas propuestas que superaron la nota de corte establecida en el proceso pasaron a ser valoradas por el Comité Científico Estatal del Plan Complementario, el cual priorizó las propuestas mejor puntuadas.
- XI.** Que una de las propuestas priorizadas fue el proyecto *Nuevos algoritmos y ciencia de datos para el análisis del microbioma en el cáncer colorrectal y su respuesta ante tratamientos (DATAMICROCCR)*, Línea de Actuación 2 presentada por el Equipo investigador. En adelante, el “*Proyecto*”.
- XII.** Que interesando a las Partes regular las relaciones entre la Fundación Kertor -como Entidad Coordinadora- y el Equipo Investigador para el desarrollo del Proyecto en el marco del Plan Complementario, así como las obligaciones del Equipo Investigador en este sentido, las Partes están interesadas en suscribir el presente **ACUERDO DE DESARROLLO Y EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y EXPLOTACIÓN DE SUS RESULTADOS EN EL**

MARCO DEL PLAN COMPLEMENTARIO DE BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA SALUD (C.17, II) «PLAN DE RECUPERACIÓN, TRANSFORMACIÓN Y RESILIENCIA - FINANCIADO POR LA UNIÓN EUROPEA – NEXTGENERATIONEU» EN GALICIA (en adelante, el "**Acuerdo**") para desarrollar el Proyecto en las condiciones descritas en el marco de i) dicho Plan Complementario, ii) los Convenios de Colaboración así como de iii) las Bases mencionadas, todo ello, con arreglo a las siguientes

CLÁUSULAS

PRIMERA. - DEFINICIONES

Adicionalmente a las definiciones ya recogidas en el Expositivo del presente Acuerdo, las Partes acuerdan definir los siguientes términos:

- “**Administración**”: significa tanto el Ministerio de Ciencia e Innovación (o el organismo que pueda en adelante sucederle en la gestión de la Ayuda) como la Xunta de Galicia y sus Consellerías, así como GAIN.
- “**Ayuda**”: significa la dotación económica que el Equipo Investigador perciba del Plan Complementario para la realización del Proyecto proveniente de la Administración en los términos del Plan Complementario, los Convenios de Colaboración y las Bases.
- “**Comisión de Seguimiento y Coordinación**”: se refiere al órgano definido en la cláusula octava de los Convenios de Colaboración.
- “**Derechos Previos**”: todos aquellos datos e información no pública incluyendo los secretos industriales, técnicas, procesos, protocolos experimentales, diseños, modelos animales, etc., que obran en poder de una de las Partes ya sea con anterioridad a la fecha de inicio del presente Acuerdo, o bien que hayan sido desarrollados o adquiridos a partir de la citada fecha fuera del marco de las investigaciones objeto del presente Acuerdo, o bien el conocimiento que en su caso pudiera obtenerse en paralelo o a partir de desarrollos futuros del mencionado conocimiento previo.

De igual forma, los Derechos Previos hacen referencia también a las solicitudes de patente y/o patentes solicitadas, concedidas o cualesquiera otros Derechos de PI a nombre de cualquiera de las Partes con anterioridad a la fecha de inicio del presente Acuerdo.

- “**Derechos de PI**”: todos los derechos de propiedad intelectual o industrial en todo el territorio mundial, incluyendo sin limitación patentes, solicitudes de patente y sus divisiones y extensiones, certificados complementarios de protección, modelo de utilidad, modelos y dibujos industriales, marcas nacionales, comunitarias e internacionales, los nombres comerciales y logotipos, los nombres de dominio, Información Confidencial (incluyendo, de manera no limitativa: secretos comerciales y secretos industriales), derechos de autor y otros derechos de propiedad intelectual, *know-how*, los derechos sobre software, websites, derechos sobre programas informáticos y derechos sobre bases de datos.

- **“Derivados no modificados”**: sustancias creadas por la Parte Receptora que constituyen una subunidad funcional no modificada del Material o un producto expresado por el Material. Algunos ejemplos incluyen subclones de líneas celulares no modificadas, fracciones purificadas del material o proteínas expresadas por el Material.
- **“Difusión”**: significa la divulgación de los Resultados mediante cualquier forma distinta de la publicación derivada de las formalidades de protección de los Resultados.
- **“Equipo Investigador”**: conjunto de Entidades Participantes que se ocuparán del desarrollo del Proyecto. El Equipo Investigador estará integrado por:
 - Entidad líder: Parte y Entidad Participante que, además de sus obligaciones, está obligado a desempeñar las tareas de coordinación científico-técnica respecto del resto de Entidades Participantes y de interlocución con la Entidad Coordinadora para el desarrollo y ejecución del Proyecto.
 - Entidades socias: resto de Entidades Participantes que integran el Equipo Investigador.
- **“Emisora”**: la Parte que proporciona Material o revela Información Confidencial a la otra Parte en virtud de este Acuerdo.
- **“Entidad Coordinadora”**: se identifica con la Fundación Kertor. Se trata de la entidad que se ocupará de las tareas de coordinación y seguimiento científico-técnico del Plan Complementario, así como con respecto al Proyecto y de las entidades que integran el Equipo Investigador cuando así se le solicite o lo crea oportuno, además de actuar como interlocutor entre el Equipo Investigador y los demás organismos que participan en el Plan Complementario cuando así resulte preciso para la ejecución de las tareas de coordinación que le han sido encomendadas en el marco del Plan Complementario.
- Entidad Participante: significa la entidad a la que le corresponde, en el ámbito de sus competencias, la ejecución de parte del Proyecto. Dicha denominación se establece de acuerdo con la Resolución 1/2022, de 12 de abril, de la Secretaría General de Fondos Europeos, por la que se establecen instrucciones a fin de clarificar la condición de entidad ejecutora, la designación de órganos responsables de medidas y órganos gestores de proyectos y subproyectos, en el marco del sistema de gestión del PRTR.
- **“Explotación”**: significa la utilización directa o indirecta de los Resultados para la comercialización de un producto, proceso o servicio.
- **“Información Confidencial”**: cualquier información científica, comercial, experimental, financiera o de cualquier otra naturaleza que sea revelada entre las Partes ya sea de forma oral, electrónica, visual, o en un documento u otra forma tangible, siempre que esa información no sea:
 - Información de conocimiento público o que sea accesible a través de fuentes públicas de información;

- Información que haya sido puesta a disposición de terceros por su propietario sin exigir obligaciones de confidencialidad;
- Información que ya era conocida por la Parte que la recibe, o información que haya sido creada o compilada independientemente por la Parte receptora de la misma sin hacer referencia o sin hacer uso de la información facilitada.

Sin perjuicio de lo anterior, se incluye expresamente y en todo caso en la definición de Información Confidencial la relativa a los Resultados.

- **“Material”**: cualquier material biológico, químico o de cualquier otra índole proporcionado por una Parte a la otra y utilizado en el Proyecto. Con carácter ejemplificativo, pero no limitativo se incluyen compuestos químicos, modelos animales y líneas celulares, así como la Progenie y los Derivados no modificados.
- **“Modificación(es)”**: cualquier sustancia que contiene y/o incorpora una porción significativa o sustancial del Material, su Progenie o Derivados no modificados.
- **“Presupuesto”** significa el coste económico de la realización del Proyecto y que se detalla en el Anexo II.
- **“Progenie”**: un descendiente no modificado del Material, tal como un virus de un virus, una célula de una célula, o un organismo de un organismo.
- **“Receptora”**: la Parte que recibe Material o Información Confidencial de la otra Parte en virtud de este Acuerdo.
- **“Resultados”**: todos los resultados, patentables o no, de cualquier naturaleza y bajo cualquier forma de presentación y materialización, tales como información experimental, formulas, software, creaciones, descubrimientos, know-how, información, y/o invenciones obtenidas o desarrolladas directamente por las Partes en la ejecución del Proyecto, incluyendo, en todo caso, los Derechos de PI correspondientes a dichos resultados.

SEGUNDA. - OBJETO DEL ACUERDO

El objeto del presente Acuerdo es establecer los términos y condiciones bajo los cuales las Partes desarrollarán el Proyecto, según se detalla en el Plan de Trabajo contemplado en el **Anexo I**, así como los términos y condiciones bajo los cuales las Partes se asignarán la titularidad, uso y explotación de los Resultados.

Se podrán acordar adaptaciones o modificaciones del Plan de Trabajo que resulten necesarias para la ejecución del mismo y que se dibujen como necesarias en los términos del presente Acuerdo, del Plan Complementario, los Convenios de colaboración y las Bases.

TERCERA. - DESARROLLO DEL PROYECTO

El Equipo Investigador desarrollará el Proyecto según los detalles técnicos y plazos convenidos descritos en el **Anexo I** en base al Presupuesto que se incorpora en el **Anexo II**.

La Entidad Coordinadora se ocupará de coordinar el seguimiento científico-técnico del Proyecto mediante su participación en: i) el Comité de Dirección del proyecto -el cual prestará el asesoramiento que se define en la cláusula 7 y asesorará en relación al cumplimiento de la hoja de ruta para la ejecución del Proyecto-, y ii) el Comité Traslacional – el cual prestará apoyo y orientación en materia de protección de Resultados y traslación de los mismos-.

El Equipo Investigador así como la Entidad Coordinadora desarrollarán los trabajos vinculados al Proyecto en sus propias instalaciones, sin perjuicio del concierto de reuniones periódicas entre los mismos.

Tanto las Partes como su personal se comprometen a cumplir con los estándares y las disposiciones referentes a la prevención de riesgos laborales. Para ello, las Partes llevarán a cabo la coordinación necesaria en materia de prevención de riesgos laborales en cumplimiento de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995 y el RD 171/2004 de Coordinación de actividades empresariales. A estos efectos, las Partes coordinarán sus actividades con el objeto de cumplir la legislación vigente en esta materia. En ningún caso, la suscripción del presente Acuerdo lleva consigo relación laboral, contractual o de cualquier otro tipo entre los profesionales que vayan a desarrollar las actividades por cada una de las Partes, salvo cuando así se determine expresamente, de manera que ninguna podrá exigir a la otra responsabilidad alguna, ni directa ni subsidiaria, por los actos o hechos acaecidos en el desarrollo de las actividades por el personal de la otra Parte.

CUARTA. - DE LOS MEDIOS HUMANOS QUE INTERVENDRÁN EN EL PROYECTO

La Fundación Kertor desarrollará su participación en el presente Acuerdo a través sus propios colaboradores e investigadores y bajo el liderazgo de Dña. Mabel Loza y D. Ángel Carracedo.

La UDC desarrollará el Proyecto a través sus propios colaboradores e investigadores y bajo el liderazgo de Dña. Susana Ladra. También formarán parte del proyecto los investigadores: José R. Paramá, Fernando Silva-Coira, Guillermo de Bernardo, Diego Seco, Elsa Martín-de Arribas, Amalia Jácome, Ana López Cheda, Beatriz Piñeiro Lamas, Carlos Fernández-Lozano.

La FPNS desarrollará el Proyecto a través sus propios colaboradores e investigadores y personal de apoyo a la investigación bajo el liderazgo de Dña. Margarita Poza Domínguez.

Sin perjuicio de lo anterior, las Partes estarán facultadas para cambiar sus equipos por otros de equivalente cualificación, en el supuesto que los propuestos no estén disponibles y siempre que ello no contravenga obligaciones en este sentido definidas en el Plan Complementario, los Convenios de colaboración o las Bases. En caso de que se produzca el cambio, comunicarán previamente por escrito a la otra Parte, la identidad de los nuevos investigadores.

Las distintas Partes que integran el Equipo Investigador se ocuparán de que todas ellas cumplan con los términos del presente Acuerdo. Cuando se trate del incumplimiento de alguna de las obligaciones del presente Acuerdo, responderá únicamente la Parte incumplidora, salvo que dicho incumplimiento sea de tal entidad que provoque la frustración de la ejecución del Proyecto, pueda suponer el reintegro de la subvención o

suponga, directa o indirectamente, un incumplimiento de las obligaciones a cargo de las entidades participantes de conformidad con las Bases, los Convenios de Colaboración o el Plan complementario un incumplimiento, en cuyo caso, todas las entidades que integran el Equipo Investigador, responderán solidariamente, sin perjuicio de la facultad que les asiste de repetir contra la entidad incumplidora.

Si alguna de las Partes integrantes del Equipo Investigador abandona el mismo y éste queda con una composición que incumpla con lo establecido en las Bases, los Convenios de Colaboración o el Plan complementario, ello será constitutivo de resolución del presente Acuerdo por causa imputable al Equipo Investigador salvo que la Comisión de Seguimiento y Coordinación autorice su sustitución por otra entidad en cuyo caso, ello estará condicionado que la entidad substituta se avenga a suscribir la adenda correspondiente al presente Acuerdo. Además, la entidad substituta deberá cumplir con los requisitos y las capacidades necesarias para llevar a cabo de manera diligente y profesional las obligaciones establecidas en el Plan Complementario, los Convenios de colaboración o las Bases.

Si la salida de ese miembro no produjese dicho incumplimiento, la salida estará supeditada igualmente a su aprobación por parte de la Comisión de Seguimiento y Coordinación.

El abandono de la entidad saliente no afectará a sus obligaciones respecto a las cláusulas 9 a 14, y, en particular, permitirá que las restantes Partes que continúen en el Proyecto mantengan, para los propósitos de la investigación llevada a cabo en el ámbito del mismo los Derechos Previos, Derechos de PI, Material y Resultados, cedidos por la entidad saliente o generados en el marco del Proyecto hasta la fecha de su salida. Asimismo, la entidad saliente proporcionará las correspondientes justificaciones técnicas del periodo durante el cual participó en el Proyecto, incluso después de la fecha de su abandono.

QUINTA. - DE LAS OBLIGACIONES DE LAS PARTES

Las Partes firmantes se comprometen a cumplir con las obligaciones que se derivan para las mismas en virtud del presente Acuerdo así como con aquellas contempladas en el Plan Complementario, los Convenios de Colaboración y las Bases. En particular, deberán cumplir en todo momento con los compromisos asumidos en virtud de las cláusulas quinta a octava y décima de los Convenios de Colaboración.

SEXTA. - DE LAS TAREAS A REALIZAR POR EL EQUIPO INVESTIGADOR

El Equipo Investigador, así como cada uno de sus integrantes, se obliga a:

- a) Cumplir los hitos y objetivos del Proyecto en los términos establecidos en el Anexo I. Las Partes integrantes del Equipo Investigador se comprometen y garantizan la realización del trabajo de manera diligente y ejerciendo todos los esfuerzos razonables, el cuidado y la habilidad que se espera de una institución de excelencia y de alta calidad en la prestación de trabajos de la misma naturaleza que los desarrollados bajo este Acuerdo.
- b) Cumplir con las normas jurídicas, éticas y morales que resulten de aplicación por la naturaleza del Proyecto, adoptando las medidas necesarias para prevenir y

detectar el fraude, la corrupción y los conflictos de interés, comunicando en su caso a las autoridades que proceda los incumplimientos observados.

- c) Respetar el cumplimiento del principio de “no causar perjuicio significativo” (principio *do no significant harm, DNSH*), de acuerdo con lo previsto en el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia y por el Reglamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de febrero de 2021.
- d) Cumplir las indicaciones e instrucciones de la Entidad Coordinadora para la correcta ejecución del Proyecto que ésta pueda darles dentro de su ámbito de competencias en el marco del Plan Complementario.
- e) **La justificación de los gastos ejecutados con cargo a los fondos MRR, de GAIN y de la Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional y Universidades de conformidad con lo establecido en las cláusulas sexta y séptima de los Convenios de Colaboración.**
- f) Someterse a las actuaciones inspección que desarrolle GAIN en los términos de los Convenios de Colaboración.
- g) Presentar en tiempo y forma la documentación y/o información que deba presentarse a lo largo del periodo de vigencia del Acuerdo a la Administración, debiendo entregársela a la Entidad Coordinadora cuando de conformidad con el Plan Complementario, los Convenios de Colaboración o las Bases, corresponda a la misma el actuar como intermediaria en el suministro de la referida información.
- h) Presentar en tiempo y forma la documentación científico-técnica requerida por la Entidad Coordinadora.
- i) Notificar sin demora a la Entidad Coordinadora, así como a la Comisión de Seguimiento y Coordinación cualquier información relacionada con la ejecución del Proyecto, especialmente, los cambios que pudieran afectar de forma sustancial a su normal desarrollo, así como de cualquier incidencia que pueda afectar o retrasar su ejecución.
- j) Asistir obligatoriamente a las actividades de coordinación que se determinen a nivel gallego y nacional (en particular, las reuniones de la Comisión de Seguimiento y Coordinación así como a las reuniones de control con GAIN a las que sea convocado) y verificar todas las condiciones que establezcan en cuanto a la difusión, visibilidad y gestión presupuestaria.
- k) Asistir a todas las reuniones, jornadas científicas, actividades de difusión y comunicación del Plan Complementario a las que sea convocado, mediante el representante asignado o persona en quien delegue, salvo excepciones de fuerza mayor debidamente justificadas.

Cada una de las Partes que integran el Equipo Investigador será responsable de la buena ejecución de las tareas y obligaciones asignadas en este Acuerdo y sus anexos.

Sin perjuicio de lo anterior que aplica a todas las Entidades socias, a la Entidad líder además de las obligaciones señaladas anteriormente le corresponderá:

- Supervisar el avance y cumplimiento apropiado del del Proyecto de acuerdo con los hitos y objetivos asociados al mismo y que se incluyen en el Plan de Trabajo, establecidos en el Anexo I
- Resolver las cuestiones técnicas y científicas que afecten al Proyecto, incluyendo, sin carácter limitativo, la propuesta de modificación del mismo.
- Recopilar de las Entidades socias la documentación técnica justificativa de la realización del Proyecto, así como los informes y otros documentos que pudieran ser requeridos por la Entidad Coordinadora.
- Comunicar por escrito y sin demora a la Entidad Coordinadora cualquier circunstancia que pueda afectar sustancialmente al Proyecto.
- La Entidad líder será la responsable de centralizar todo aviso, solicitud o comunicación que el resto de Entidades socias deban dirigir a la Entidad Coordinadora.

SÉPTIMA. - DE LAS TAREAS A REALIZAR POR LA FUNDACIÓN KERTOR

Como se ha señalado, corresponde a la Fundación Kertor como Entidad Coordinadora del Plan Complementario en Galicia -de acuerdo con lo establecido en los Convenios de Colaboración y las Bases- liderar el desarrollo del Plan en la Comunidad gallega.

A mayor abundamiento, Galicia tiene asignada la coordinación de la LA3 aportando en ello la experiencia en la ejecución del proceso de descubrimiento temprano de fármacos más eficientes de la mano de la Fundación Kertor, la cual cuenta con un importante y constatado *Know-How* en esta materia.

Por otra parte, es fundamental en el desarrollo del Plan Complementario la coordinación, seguimiento y gestión científico-técnica de las distintas LA que incluye, labor que también es realizada por la Fundación Kertor de acuerdo con el plan de trabajo descrito en el Anexo I de los Convenios de Colaboración, aplicando para tal fin su metodología propia.

En particular y por lo que respecta a la LA3, la contribución de la Fundación Kertor se concreta en el aporte de su experiencia y metodologías de circularización del proceso de descubrimiento de fármacos en el marco de la Business Factory Medicines. En lo tocante a las demás líneas de actuación, la Fundación Kertor colabora llevando a cabo un proceso eficiente de identificación, priorización y ejecución de proyectos en las LAs en Galicia.

Partiendo de lo anterior, corresponde a la Fundación Kertor prestar al Equipo Investigador los siguientes servicios:

- a) Asesoramiento en materia de Coordinación, seguimiento y gestión científico-técnica del Proyecto.

- b) Supervisar el progreso global del Proyecto de acuerdo con los hitos y objetivos asociados al mismo y que se incluyen en el Plan de Trabajo, establecidos en el Anexo I sobre la base de las labores de supervisión que corresponden, a su vez, a la Entidad líder.
- c) Analizar, en base a su Know-How y experiencia en este ámbito, desviaciones sobre la planificación prevista y propuesta de acciones correctoras.
- d) Proponer la introducción de cambios en el Plan de Trabajo del Proyecto, así como colaborar en su presentación a la Comisión de Seguimiento y Coordinación, así como al Comité de Coordinación Estatal, si fuese necesario.
- e) Resolver las cuestiones técnicas y científicas que afecten al Proyecto que le plantee el Equipo Investigador cuando no hayan podido ser resueltas por la Entidad líder y que se encuentra en disposición de resolver, incluyendo, sin carácter limitativo, la colaboración en la propuesta de modificación del mismo.
- f) Asesoramiento en materia de protección de los Resultados que se alcancen en el Proyecto.
- g) Proponer soluciones para la traslación de los Resultados que se alcancen en el Proyecto.
- h) Gestionar los conflictos sobre la propiedad de los Resultados, buscando una solución consensuada entre las entidades implicadas.
- i) Recibir propuestas por parte del Equipo Investigador para trasladárselas a la Comisión de Seguimiento y Coordinación relativas a la modificación de la distribución de los fondos entre anualidades, entidades beneficiarias y conceptos de gasto para su aprobación por la dirección de GAIN o la Secretaría General de Universidades de la Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional y Universidades, de acuerdo con la cláusula cuarta de los Convenios de Colaboración.
- j) Informar al Equipo Investigador de cualquier información que le transmita la Administración Pública para el mismo y que sea relevante para la ejecución del Proyecto.
- k) Realizar las tareas que le corresponden dentro del Comité de Dirección del proyecto y del Comité Traslacional.
- l) Colaborar en el cumplimiento por parte de los Equipos de Investigación de los requerimientos científico-técnicos de coordinación con los otros equipos pertenecientes a las mismas LAs.

Se deja expresa constancia que con independencia de las labores de coordinación que pueda desarrollar la Entidad Coordinadora, el Equipo Investigador deberá justificar los gastos incurridos y someterse a las actuaciones de control reguladas en los Convenios de Colaboración de tal modo que la Fundación Kertor no asumirá ninguna obligación en relación a dichas obligaciones a cargo de las Partes que integran el Equipo Investigador.

OCTAVA. - COMITÉ DE DIRECCIÓN DEL PROYECTO Y COMITÉ TRASLACIONAL

Para garantizar la correcta ejecución y seguimiento del Proyecto, según lo que se establece en el presente Acuerdo y sus Anexos, así como al resto de normativa aplicable al mismo, se constituirá un Comité de dirección del Proyecto (en adelante, el “**Comité de dirección**”) que tendrá como funciones coordinar el desarrollo de las actuaciones y verificar el cumplimiento de los compromisos adquiridos por las Partes en virtud del Acuerdo.

El Comité de dirección estará formada por un representante de la Fundación Kertor (en adelante, el “**Coordinador**”) y una persona representante designada como Interlocutor Científico-Técnico por cada una de las de las entidades que conforman el Equipo Investigador.

El Comité de dirección se reunirá, como mínimo, semestralmente y en cualquier momento que lo solicite razonablemente cualquiera de las Partes. Las convocatorias del Comisión de dirección las realizará el Coordinador, bien a iniciativa propia, bien a iniciativa de cualquiera de las Partes. Dichas sesiones serán convocadas con una antelación mínima de siete (7) días naturales.

El sistema de toma de decisiones será por mayoría de Partes integrantes del Equipo Investigador. En caso de empate, las Partes integrantes del Equipo Investigador confían en la Fundación Kertor que ésta resuelva, en base a su saber hacer, la cuestión decantándose por una de las dos posturas contrapuestas.

Aquellas cuestiones que supongan una modificación sustancial del protocolo de trabajo de Proyecto deberán ser previamente comunicadas al Coordinador, antes de ser trasladadas a la Comisión de Seguimiento y Coordinación y demás organismos del Plan Complementario que deban autorizar dicha modificación. A estos efectos, se considera como modificación sustancial aquella que suponga una alteración de más del 20% del Plan de Trabajo o del Presupuesto, o bien modifique los objetivos que persigue el Proyecto o los Resultados que se espera obtener de su ejecución.

La Fundación Kertor emitirá un informe relativo a las propuestas de modificación del Proyecto o del Plan de Trabajo que pudieran plantearse en el que, en base a su experiencia y Know-How, reflejará su opinión favorable o desfavorable a la misma.

De igual modo cuando a juicio de la Fundación Kertor exista una situación evidencia la inviabilidad de continuar con el Proyecto, pondrá esta situación en conocimiento del resto del Comité de dirección, para que en su conjunto se analice si se puede continuar o no con el mismo. Con independencia de la decisión que se adopte, si a juicio de la Fundación Kertor siguiese existiendo riesgo de que el Proyecto no se llegue a ejecutar con éxito, podrá esta circunstancia en conocimiento de la Comisión de Seguimiento y Coordinación.

Los representantes de cada una de las Partes en el Comité de dirección son los siguientes:

- Por parte de la Fundación Kertor: María Isabel Loza García o persona en quien delegue.

- Por parte de UDC: el Vicerrector de Política Científica, Investigación y Transferencia o persona en quien delegue.
- Por parte de FPNS: Margarita Poza Domínguez o persona en quien delegue.

Cualquier modificación de los representantes antes mencionados será comunicada por escrito al resto de las Partes con una antelación mínima de CINCO (5) días naturales.

Cualquier miembro del Comité de dirección deberá informar en todo momento al Coordinador de cualquier circunstancia que pueda afectar sustancialmente a la ejecución del Proyecto o del presente Acuerdo.

Cuando se hayan alcanzado Resultados protegibles o susceptibles de Derechos de PI en el marco del Proyecto, se constituirá un Comité Traslacional (en adelante, el “*Comité Traslacional*”) con una estructura idéntica a la del Comité de dirección y cuya función será explorar la traslación de los Resultados de conformidad con lo establecido en el presente Acuerdo. El referido Comité de Traslacional será el foro en el que las Partes adopten las decisiones en base a un criterio de mayoría respecto del porcentaje de titularidad correspondiente a cada entidad a las que se refieren las cláusulas 11 y 12 de este Acuerdo, de conformidad con las reglas establecidas en las mismas.

NOVENA. - DERECHOS PREVIOS

9.2. Relación de los Derechos Previos de las Partes

Las Partes relacionarán en un **Anexo III** al presente Acuerdo aquellos Derechos Previos de los que sean titulares.

A tal efecto, cada una de las Partes se compromete a la correcta identificación de los Derechos Previos de los que son titulares.

9.3. Titularidad de los Derechos Previos

Cada Parte seguirá siendo propietaria de los Derechos Previos aportados para el desarrollo del Proyecto. No se entenderá cedida a la otra Parte, en virtud del presente Acuerdo, ningún Derecho Previo.

Las Partes se reservan la facultad de utilizar los Derechos Previos de los que son propietarios en sus actividades propias y de hacer la difusión que consideren adecuada. En este sentido, las Partes podrán utilizar sus Derechos Previos para desarrollar su función investigadora, así como en otras posibles aplicaciones futuras, colaboraciones con terceros, etc., siempre y cuando no perjudique las obligaciones asumidas en virtud del presente Acuerdo. En lo que no perjudique lo anterior, las Partes podrán explotar comercialmente sus Derechos Previos.

Todo uso o aplicación de Derechos Previos, distinto de lo dispuesto en el presente Acuerdo, deberá notificarse previamente al Comité de Dirección.

9.4. Autorización de uso de los Derechos Previos en fase de investigación

Cada una de las Partes autoriza a la otra a utilizar los Derechos Previos de los que sea titular para el buen fin de la investigación del Proyecto, siempre que su uso se limite a

finalidades investigadoras del presente Proyecto, de desarrollo científico e I+D, excluyendo en todo caso su uso con fines comerciales, sin perjuicio de lo previsto en la cláusula 9.5 siguiente.

9.5. Licencia de uso para la explotación de los Resultados

Cada una de las Partes se compromete a negociar de buena fe y en términos de mercado una licencia de uso o explotación sobre los Derechos Previos cuando estos sean necesarios para la comercialización o explotación de los Resultados con arreglo a lo previsto en este Acuerdo.

DÉCIMA. - TRANSFERENCIA DE MATERIAL

10.1. Obligación de transferencia. Derechos Previos sobre el Material.

En el marco de este Acuerdo, las Partes podrán transferirse Material recíprocamente, para lo que se firmará el correspondiente Acuerdo de Transferencia de Material (MTA) específico. La Emisora enviará el Material acompañado de la información completa sobre su origen, y en su caso, toda documentación relativa a derechos de terceros sobre el Material y los acuerdos de transferencia firmados de los que el Material haya sido objeto. La Receptora acepta utilizar el Material en cumplimiento de la legislación aplicable.

10.2. Propiedad del Material

Cualquier Material entregado por una Parte a la otra seguirá siendo propiedad de la Emisora, sin perjuicio de los derechos y obligaciones asumidos en virtud del presente Acuerdo.

La Receptora asume toda la responsabilidad por los daños que puedan acaecer del uso, almacenaje o disposición del Material por la Receptora. La Emisora no será responsable por ninguna pérdida, reclamación o demanda hecha por la Receptora, o hecha contra la Receptora por otra parte, que se deba al uso del Material por la Receptora, salvo en disposición legal o cuando sea causado por negligencia grave o dolo de la Emisora

10.3. Uso del Material

La Receptora sólo podrá usar el Material en la ejecución del Proyecto y no podrá transferir el Material a terceras partes que no estén bajo la supervisión directa de alguno de los Investigadores, sin consentimiento previo y por escrito de la Emisora.

La Receptora no podrá usar el Material con finalidades comerciales. Sin perjuicio de lo anterior, la Emisora se compromete a negociar de buena fe el otorgamiento a la Receptora de una licencia para usar el Material cuando sea necesario para la explotación de los Resultados en términos de mercado. La Emisora no denegará la licencia de manera injustificada.

UNDÉCIMA. – TITULARIDAD, PROTECCIÓN Y DEFENSA DE LOS RESULTADOS

En la medida que el desarrollo del Proyecto dé lugar a la obtención de Resultados susceptibles de protección legal mediante Derechos de PI u otros derechos protegibles legalmente y que no estén sujetos a protección previa de acuerdo a lo especificado en la cláusula 9 anterior, las Partes se comprometen a elaborar un acuerdo que especifique la titularidad compartida de dichos Resultados y la proporcionalidad de la misma para cada Parte.

Para ello se tendrán en cuenta las siguientes reglas:

- Tendrá especial consideración en la determinación del % de titularidad de los Resultados atribuible a cada Parte la contribución intelectual de cada una de ellas en la consecución de los Resultados así como el aporte de Derechos Previos o *Know-How* por cada una de ellas que hayan sido determinantes de la consecución de los referidos Resultados.
- Las Entidades Participantes se comprometen a recocer un % de titularidad de los Resultados a la Entidad Coordinadora por el asesoramiento científico y conocimiento y *Know-how* que ésta aporta en el marco del presente Acuerdo.
- En función del supuesto que se dé, los Resultados podrán ser
 - Únicos: aquellos generados por una sola Entidad Participante, sin la contribución del resto de Entidades Participantes y de la Entidad Coordinadora, y sin el uso de Conocimientos Preexistentes ni Información Confidencial de dichas otras Partes.
 - Conjuntos: aquellos Resultados generados por más de una Entidad Participante conjuntamente con otras o con la intervención de la Entidad Coordinadora, así como los obtenidos por sólo una Entidad Participante, cuando ello haya ocurrido mediante el uso de Derechos Previos y/o Información Confidencial de las otras Entidades Participantes o con la intervención de la Entidad Colaboradora.

Cada Entidad Participante podrá solicitar ante la oficina competente que corresponda, los correspondientes Derechos de PI referentes a Resultados Únicos de su propiedad, sin perjuicio de la obligación de hacer constar como inventores/as o autores/as a aquellos investigadores/as que hubieran contribuido intelectualmente a la obtención de tales Resultados.

En caso de Resultados Conjuntos, las Entidades Participantes implicadas así como la Entidad Coordinadora suscribirán el oportuno contrato de cotitularidad y atribuirán el porcentaje de participación de cada una sobre la base de su contribución relativa a la obtención del correspondiente Resultado Conjunto, de acuerdo con las reglas anteriormente definidas (en adelante, el “*Contrato de Cotitularidad*”). Dicho contrato de cotitularidad determinará las reglas para el uso, protección, defensa y Explotación de tales Resultados, así como el reparto de los gastos y beneficios que de lo anterior se derivase. En ausencia de dicho contrato de cotitularidad y salvo acuerdo en contra firmado por todas las Partes, ninguna de las Partes implicadas podrá hacer Difusión, proteger o realizar la Explotación (directamente o a través de terceros) de los Resultados Conjuntos.

En caso de que las Partes cotitulares de un Resultado no alcanzaran un acuerdo sobre los términos de uso, protección, defensa y Explotación de dicho Resultado Conjunto, la discrepancia será resuelta definitivamente en la jurisdicción aplicable al presente Acuerdo descrita más adelante. Hasta entonces, las Partes deberán abstenerse de realizar Difusión alguna del Resultado en cuestión.

DUODÉCIMA. - USO DE LOS RESULTADOS

Sin perjuicio del otorgamiento, en su caso, de derechos de explotación a terceros, todas las Partes tienen el derecho al uso de los Resultados, así como los Derechos de PI sobre ellos, para el desarrollo de cualquier actividad de investigación, directamente a través de sus investigadores, o indirectamente a través de convenios con terceros. Con carácter previo a la realización de cualquier uso de los Resultados y los Derechos de PI sobre los mismos con terceros, se requerirá previo acuerdo por escrito de la otra/s Parte/s sobre el uso y las concretas condiciones de dicho uso. A tal fin, las Partes negociarán de buena fe dichos usos y condiciones.

Los Resultados que se obtuvieren de las actividades previstas en el apartado anterior serán titularidad conjunta de las Partes en la misma proporción que se establezca en el Contrato de Cotitularidad.

DECIMOTERCERA. - CONFIDENCIALIDAD

La Información Confidencial será tratada confidencialmente por la Receptora, sus empleados y colaboradores, y no será revelada, total o parcialmente, sin el consentimiento previo escrito de la Divulgadora.

En particular, la Receptora adoptará las medidas necesarias para evitar que terceros no autorizados puedan acceder a la Información Confidencial, y también a limitar el acceso a la Información Confidencial a aquellos de sus empleados o colaboradores que precisen disponer de ella para la ejecución del Proyecto, trasladándoles idéntica o análoga obligación de confidencialidad a la que se recoge en el presente Acuerdo. En general, la Receptora utilizará, al menos, la misma diligencia, con respecto a la Información Confidencial, que usaría para salvaguardar su propia información confidencial. En todo caso, se asegurarán de que esos empleados o colaboradores tratarán dicha información como confidencial, y les harán firmar un compromiso de confidencialidad equivalente al contenido en el presente Acuerdo. En cualquier caso, las Partes asumen plena responsabilidad de las eventuales trasgresiones de las obligaciones de confidencialidad en que incurran sus empleados y colaboradores.

Una Parte no infringirá el compromiso de confidencialidad cuando la Información Confidencial:

- Obrase en su poder con anterioridad a la firma de este Acuerdo y no la hubiere recibido de la otra Parte o de un tercero sujeto a una obligación de confidencialidad.
- La hubiese recibido de un tercero, si dicho tercero no estuviera sujeto a una obligación de confidencialidad.
- Fuera de dominio público a la firma del presente Acuerdo, o con posterioridad hubiera pasado a ser de dominio público por causa no imputable a la Parte receptora.

- Fuera requerido por ley o por una autoridad competente. En este caso, la Parte receptora comunicará este requerimiento a la Parte emisora para consensuar la comunicación de la menor cantidad posible de la Información Confidencial.

La Receptora notificará a la Emisora, tan pronto tenga conocimiento de ello, sobre cualquier uso o divulgación no autorizada de la Información Confidencial. La Receptora colaborará de forma razonable con la Emisora para recuperar la Información Confidencial que se hubiere divulgado en contravención de lo dispuesto en el presente Acuerdo, así como para prevenir cualquier uso o divulgación no autorizada de la Información Confidencial en el futuro.

La Receptora se obliga, además, a destruir y/o devolver a primer requerimiento de la Emisora toda la documentación entregada por ésta cuando ya no resulte necesaria para la ejecución del Proyecto. Dicha devolución no eximirá a la Receptora de ninguna otra obligación del presente Acuerdo y toda la Información Confidencial que se hubiere proporcionado seguirá estando sujeta a sus términos. Solo podrá retener una copia en sus archivos a los efectos de poder hacer efectiva esta cláusula en el futuro.

Las obligaciones de confidencialidad asumidas de conformidad con este Acuerdo permanecerán en vigor no sólo mientras esté en vigor el Acuerdo, sino asimismo mientras la Información Confidencial sea secreta y confidencial por un período ilimitado.

En el caso de que cualquiera de las Partes deseara hacer público cualquier aspecto del Proyecto, se deberá llegar a un acuerdo entre las Partes en cuanto a la información que se dará a conocer y los términos de la misma antes de que dicha información se haga pública.

Sin perjuicio de lo previsto en las estipulaciones previas, las Partes dejan expresa constancia que el presente Acuerdo podrá ser comunicado a la Administración dentro de las obligaciones de información y justificación que se contemplan en el Plan Complementario, los Convenios de Colaboración y las Bases, sin que ello suponga un incumplimiento de los deberes de confidencialidad que se regulan en esta cláusula.

DECIMOCUARTA. - DIVULGACIÓN

Las Partes harán sus mejores esfuerzos para divulgar los Resultados obtenidos del Proyecto, y acuerdan observar las referencias a los autores e inventores de acuerdo con la ley y las convenciones internacionales aceptadas para publicaciones científicas.

Sin perjuicio de lo dispuesto en adelante, con anterioridad a cualquier divulgación de resultados (que deberá incluir cualquier divulgación de los informes o bien la presentación en ferias o congresos de cualquier información relativa a los Resultados o el Proyecto), la Parte divulgadora deberá remitir a la otra Parte, al menos con treinta (30) días naturales de antelación, una copia de la propuesta de publicación solicitándole la autorización para dicha divulgación. La solicitud deberá formularse por escrito, mediante carta certificada, correo electrónico con confirmación de entrega o por cualquier otro medio de comunicación fehaciente, así como la respuesta a la misma por la Parte Requerida.

La Parte requerida deberá informar, en el plazo de quince (15) días naturales con anterioridad a la divulgación, si considera que la protección de los Resultados puede ser amenazada y/o su interés comercial puede verse afectado por la propuesta de divulgación.

La falta de respuesta de la Parte requerida en el plazo indicado se entenderá como una autorización tácita de la divulgación propuesta.

Adicionalmente, la Parte requerida podrá solicitar a la Parte divulgadora que omita Información Confidencial y/o retrase la publicación o divulgación para permitir una adecuada protección de los Resultados. Ese retraso deberá ser debidamente motivado por escrito y no podrá exceder de sesenta (60) días naturales adicionales.

En cualquier documentación, carteles, propaganda o publicaciones que se elaboraran por las Partes para su difusión o divulgación pública en relación con el Proyecto exclusivamente en los casos previstos en el presente Acuerdo, deberá hacerse especial mención a que el mismo ha sido financiado por el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia, incluyéndose la referencia oficial asignada al Plan Complementario de Biotecnología (C17.II), así como la referencia a que ha sido cofinanciado por la Comunidad Autónoma de Galicia con cargo a los fondos propios de GAIN y de la Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional y Universidades, y a continuación “Plan Complementario de Biotecnología aplicada a la Salud”. No obstante, la utilización del nombre de cualquiera de las Partes con fines publicitarios requerirá su autorización previa y expresa por escrito.

Sin perjuicio de lo anterior, el régimen de divulgación se acomodará a las previsiones que en este sentido se hayan podido incluir en el Plan Complementario, los Convenios de Colaboración y las Bases.

DECIMOQUINTA. - DURACIÓN DEL ACUERDO

Este Acuerdo entrará en vigor en la fecha de su última firma y permanecerá en vigor por un plazo de DIECIOCHO (18) meses contados a partir de entonces

En todo caso, la duración de este Acuerdo estará supeditada a la fijada para el conjunto del Plan Complementario, y estará vigente mientras subsistan obligaciones científicas, administrativas o de control, derivadas del Plan Complementario y sus instrumentos de desarrollo.

Respecto de los derechos u obligaciones que por su naturaleza deben permanecer en vigor de manera indefinida, incluyendo de forma no exhaustiva lo relativo a los Derechos Previos, la propiedad y uso del Material; la titularidad de los Resultados; la protección y defensa de los Resultados; el uso de los Resultados; la explotación de los Resultados; la divulgación, etc. permanecerán en vigor por el plazo más largo de los siguientes: (i) el plazo de duración del Acuerdo o bien (ii) durante el plazo de vigencia de los títulos y derechos que los hayan originado, en su caso.

Respecto de los derechos u obligaciones que tengan una vigencia distinta, como la obligación de confidencialidad, se estará a lo expresamente previsto en el presente Acuerdo.

DECIMOSEXTA. - RESOLUCIÓN ANTICIPADA

Cualquiera de las Partes estará facultada para resolver el Acuerdo, mediante una notificación por escrito a la otra Parte en un plazo de treinta (30) días naturales en el

supuesto de incumplimiento por la otra Parte de cualquiera de las obligaciones, plazos, condiciones, cláusulas o acuerdos con arreglo al presente Acuerdo, incluyendo los descritos en el **Anexo I**, siempre que la parte incumplidora no lo remedie en el plazo de treinta (30) días especificado anteriormente.

A solicitud de la Parte afectada por el incumplimiento, la parte incumplidora soportará todos los costes y daños causados a la parte afectada por la resolución. En caso de incumplimiento por parte del Equipo Investigador, éste se obliga a reintegrar la financiación recibida en los términos recogidos en los Convenios de Colaboración para el reintegro de la financiación recibida.

Cada Parte notificará a la otra Parte cualquier causa de fuerza mayor que le impida cumplir con sus obligaciones de acuerdo con el presente Acuerdo, y en tal caso ello no se considerará un incumplimiento del Acuerdo. No obstante, si las consecuencias de la fuerza mayor no se solucionasen en un período de tres (3) meses después de dicha notificación, cualquiera de las Partes estará habilitada para resolver este Acuerdo.

Las cláusulas relativas a la responsabilidad, confidencialidad, divulgación, titularidad y explotación de los Resultados sobrevivirán, en cualquier caso, a la resolución del presente Acuerdo, así como las obligaciones técnicas que tenga pendiente la Parte incumplidora, incluidas en su caso las obligaciones de justificación previstas en los Convenios de Colaboración y/o en las Bases o en el Plan Complementario.

DECIMOSÉPTIMA. - SUBCONTRATACIÓN

Las Partes podrán subcontratar a terceros, ya sea de forma total o parcial, la realización de las tareas del Proyecto asumidas de acuerdo con el presente Acuerdo sujetándose a los límites y condiciones señalados en los Convenios de Colaboración y/o en las Bases o en el Plan Complementario. A estos efectos se considerarían "terceros" entidades que NO sean las firmantes de los Convenios ni figuren en el consorcio de los proyectos regulados en virtud de los acuerdos suscritos al amparo de los mismos.

Todo acuerdo de subcontratación deberá respetar además los términos y condiciones del presente Acuerdo, en particular en lo que refiere a los Derechos Previos, los Resultados, derechos sobre el Material, Derechos de PI y las obligaciones de Confidencialidad. Las condiciones de Confidencialidad se extenderán a las subcontratas en los mismos términos que los del presente Contrato. Los subcontratistas no podrán en ningún caso hacer ninguna divulgación. Asimismo, los subcontratistas no ostentarán, en ningún caso, derechos sobre los Resultados, el Material o los Derechos de PI.

Las obligaciones establecidas para las Partes por el presente Acuerdo serán también de obligado cumplimiento para sus posibles empleados, colaboradores, tanto externos como internos, y subcontratistas, por lo que cada una de las Partes responderá frente a la otra si tales obligaciones son incumplidas por tales empleados o terceros. La subcontratación de cualesquiera servicios por parte de las Partes no afectará a sus obligaciones adquiridas, y responderá frente a la otra Parte de las actuaciones del personal de los subcontratistas.

En relación con aquellas actuaciones que se subcontraten, la Entidad que realice la subcontratación deberá prever mecanismos para asegurar que los subcontratistas cumplan con el principio “no causar un perjuicio significativo”, respondiendo en cualquier caso, en última instancia, de los daños y perjuicios que el subcontratista haya podido ocasionar.

DECIMOCTAVA. - NOTIFICACIONES

Las Partes acuerdan que, a los efectos de dirimir cualesquiera cuestiones que puedan surgir en relación con el presente Acuerdo, nombrarán a un único interlocutor y las notificaciones deberán hacerse a los correos corporativos que a continuación se identifican:

- Fundación Kertor: info@kaertorfoundation.org
- Universidade da Coruña. Correo electrónico del Vicerrectorado de Política Científica, Investigación y Transferencia: vpcit@udc.gal.
- Fundación Profesor Novoa Santos: patricia.rey.perez@sergas.es; fundación.profesor.novoa.santos@sergas.es

Los correos electrónicos deberán enviarse con notificación de entrega y lectura.

DECIMONOVENA. - PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

En cumplimiento con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (en adelante, el “**RGPD**”), y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (en adelante “**LOPDGDD**”), los datos personales referentes a los representantes de las Partes, proporcionados en el presente Acuerdo serán tratados, e incorporados en sus ficheros y sistemas de tratamiento respectivamente, por las entidades que se identifican en el encabezamiento, que actuarán de forma independiente como responsables del tratamiento de los datos con la finalidad de mantener y gestionar el presente contrato, siendo legitimado dicho tratamiento al amparo de lo dispuesto en el Art. 6.1.b) RGPD. Estos datos se conservarán mientras permanezcan en vigor las obligaciones derivadas del Acuerdo o, en su caso, durante el plazo máximo legal permitido por la legislación de protección de datos. Todo ello sin perjuicio que exista una previsión legal que exija la conservación de ciertos datos o que éstos resultaran útiles en caso de reclamación derivada de los acuerdos pactados.

En todo caso, los representantes de las Partes podrán ejercer, en los términos establecidos por la legislación que esté en cada momento vigente, los derechos de acceso, rectificación y supresión de datos, así como solicitar que se limite el tratamiento de sus datos personales, oponerse al mismo, o, en su caso, solicitar la portabilidad de sus datos dirigiendo una comunicación por escrito a la Parte, a través de las direcciones que figuran en la comparecencia.

Asimismo, podrán presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos u otra autoridad competente, si lo estiman oportuno.

En el caso de que la ejecución de las actividades que implique el Proyecto requiera el tratamiento de datos personales no anonimizados, cada una de las entidades integrantes del Equipo investigador se encargará de suscribir con las demás los correspondientes contratos de encargado de tratamiento de datos determinando las medidas técnicas y organizativas necesarias para el mencionado tratamiento de datos.

Cada una de las partes integrantes del Equipo Investigador se asegurará de contar con las preceptivas autorizaciones para el tratamiento de los datos de carácter personal de los cuales sea responsable de su tratamiento.

VIGESIMA. - MISCELÁNEA

Este Acuerdo, junto con sus anexos, constituye el acuerdo completo entre las Partes en lo que concierne a la materia objeto del mismo y sustituye cualquier acuerdo escrito u oral o cualquier comunicación que las Partes hubieren tenido.

Ninguna de las Partes podrá actuar o hacer declaraciones legalmente vinculantes en nombre de la otra Parte. En ningún caso ninguna disposición del presente Acuerdo deberá interpretarse como una *joint venture*, contrato de agencia, asociación, acumulación de intereses o cualquier otra forma de negocio asociativo entre las Partes.

Ninguna de las Partes estará habilitada a ceder o transferir sus derechos y obligaciones bajo este Acuerdo, en todo o en parte, a ningún tercero sin las correspondientes autorizaciones por parte de las demás.

Ninguna de las Partes usará el nombre, nombre comercial, marca o cualquier otra designación de la otra Parte en conexión con cualquier producto, promoción, anuncio, publicación en prensa o publicidad sin el consentimiento por escrito de la otra Parte.

Cualquier modificación al presente texto del Acuerdo sólo será válida si se realiza por escrito y se firma por las personas autorizadas por cada una de las Partes.

Si cualquier disposición de este Acuerdo deviene inválida, ilegal o inejecutable, ya sea en todo o en parte, ello no afectará a la validez de las disposiciones restantes del Acuerdo. En ese supuesto, las Partes estarán habilitadas a pedir que una provisión válida y realizable sea negociada, de tal manera que cumpla en su máxima extensión la finalidad de la disposición original.

VIGESIMOPRIMERA. - LEY APLICABLE Y JURISDICCIÓN

El presente Acuerdo se registrará por la legislación española.

Con expresa renuncia a cualquier otra jurisdicción que pudiera corresponder a cada una de las Partes, cualquier tipo de discrepancia o disputa entre las Partes en relación al presente Acuerdo, en conexión con o resultante del presente Acuerdo y que no pueda ser resuelta amigablemente entre las Partes, deberá ser resuelta exclusivamente por los juzgados y tribunales de la ciudad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste y en prueba de conformidad, las Partes firman el presente Acuerdo, en el lugar y fecha indicados en el encabezamiento.

LA FUNDACIÓN KERTOR

P.p.: María Isabel Loza García, Directora científica de la Fundación Kertor.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

P.p.: JULIO E. ABALDE ALONSO, Rector magnífico de la Universidad de La Coruña

FUNDACIÓN PROFESOR NOVOA SANTOS

P.p.: Patricia Rey Pérez, Directora Fundación Profesor Novoa Santos

ANEXO I



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



Título y acrónimo

Nuevos algoritmos y ciencia de datos para el análisis del microbioma en el cáncer colorrectal y su respuesta ante tratamientos (DATAMICROCCR)

Resumen *(máx. 300 palabras)*

El cáncer colorrectal es el tercero más diagnosticado en el mundo y el primero en España. Los factores de riesgo, como la dieta o el estilo de vida, tienen una gran influencia sobre el microbioma, que es el conjunto de genomas de los microorganismos que habitan en el cuerpo humano. Recientemente, se ha determinado que el papel del microbioma en el desarrollo y evolución de patologías como el cáncer es mayor de lo establecido previamente. Asimismo, se ha descrito que el microbioma es capaz de modular la eficacia y efectos secundarios de un fármaco, como la quimioterapia o la inmunoterapia. Por ello, la motivación de este proyecto consiste en identificar las poblaciones bacterianas beneficiosas y perjudiciales presentes en la cavidad oral y gastrointestinal y que puedan influir en el desarrollo y el tratamiento del cáncer colorrectal, con el fin de promover la prevención y la medicina personalizada. En este proyecto se desarrollarán nuevas herramientas bioinformáticas y algoritmos para la gestión y análisis de muestras heterogéneas y datos clínicos para el estudio de la influencia del microbioma en la respuesta al tratamiento del cáncer colorrectal. Se analizarán muestras de saliva y heces de pacientes antes y después del tratamiento, utilizando diferentes tecnologías de secuenciación, y combinando toda la información clínica y genómica para el diseño y aplicación de diferentes técnicas de ciencia de datos. Los resultados obtenidos permitirán identificar microorganismos que puedan predecir la respuesta al tratamiento.

Líneas de actuación

Línea de Actuación 2. Implementación y análisis de bases de datos en medicina de precisión.

Contexto científico y resultados previos *(máx. 1000 palabras)*

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más comunes en todo el mundo, representando alrededor del 10% de todos los nuevos casos de cáncer en el mundo y es una de las principales causas de muerte por cáncer tanto en mujeres como en hombres [1]. En los últimos años, se ha descubierto que el microbioma desempeña un papel fundamental en la salud y la enfermedad, especialmente en las enfermedades metabólicas, gastrointestinales e inmunitarias, incluido el cáncer colorrectal [2]. Se ha observado que determinadas poblaciones bacterianas y sus metabolitos crean un entorno cancerígeno a través de procesos inflamatorios crónicos y cambios en el sistema inmunitario, provocando displasia, expansión clonal y transformación maligna, lo que muestra que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el inicio, la progresión y la propagación del cáncer colorrectal, ya sea como protector antitumoral o como inductor protumoral [3]. Recientemente, se ha demostrado que la microbiota intestinal y los metabolitos derivados pueden intervenir en la respuesta a terapias oncológicas sistémicas, como la quimioterapia, la radioterapia o la inmunoterapia. También se ha reportado que la disbiosis (microbiota alterada) afecta negativamente a la eficacia de las inmunoterapias dirigidas contra el cáncer, y la corrección de esta disbiosis tiene el potencial de mejorar la eficacia de estos tratamientos [4,5]. Ahora, con el estudio del microbioma, se abre una nueva posibilidad que consiste en conocer el microbioma del paciente para predecir su respuesta a fármacos antitumorales, orientando los tratamientos hacia una medicina personalizada del cáncer. Esto puede ayudar a evitar tratamientos ineficaces, peligrosos y muy costosos, permitiendo un importante ahorro económico al sistema sanitario.

Por tanto, nuestra hipótesis de partida en este proyecto es que, si bien ciertas terapias contra el CCR muestran resultados negativos debido a factores que no podemos controlar, en ocasiones esto puede deberse en parte a la presencia en el paciente de un microbioma alterado o específico. El estudio del microbioma en pacientes que van a recibir fármacos para combatir el cáncer colorrectal nos permitirá discernir, por tanto, perfiles microbianos en pacientes respondedores diferentes a los de pacientes "no respondedores".

Actualmente, el microbioma se estudia combinando sistemas bioinformáticos junto con técnicas avanzadas de secuenciación, como la secuenciación de nueva generación (NGS) y la secuenciación de tercera generación (TGS). Gracias a los métodos basados en NGS/TGS, se pueden analizar las comunidades microbianas sin tener un conocimiento a priori de las mismas o sin cultivarlas. Así, la relación microbioma-CCR puede estudiarse aplicando técnicas de metagenómica y metabarcoding junto con herramientas bioinformáticas basadas en el procesamiento y análisis de estas comunidades. Algunos de estos estudios incluyen un flujo de trabajo con control de calidad, eliminación de artefactos y detección de Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs) para determinar el perfil

taxonómico de los microorganismos encontrados. Otros se centran en el ensamblaje, la alineación y el análisis de las secuencias ensambladas comparándolas con diferentes bases de datos. También se puede optar por un enfoque de novo (sin genomas de referencia), con herramientas que emplean la teoría de grafos de De Bruijn. Sin embargo, las herramientas bioinformáticas o pipelines existentes presentan algunos problemas. Por ejemplo, se carece de un protocolo unificado y de un método estándar, que varía en función del origen de las muestras, el método de recogida o la plataforma de secuenciación utilizada. Además, la mayoría de los algoritmos y herramientas computacionales se han diseñado únicamente para NGS (lecturas cortas), y muchos de ellos no son escalables y no detectan las quimeras en las fases iniciales, perjudicando el resultado final. Además, existen múltiples técnicas de ciencia de datos que no se han utilizado para estos conjuntos de datos, y que su aplicación puede obtener resultados de interés.

[1] Khagi Y et al. Cancer Metastasis Rev. 2017 Mar;36(1):179-190.

[2] Dave M. et al. (2012) Transl Res. 160:246-257.

[3] Rebersek, M. (2021). BMC cancer, 21(1), 1-13.

[4] Tsimigras M.C. et al. (2017) Nat Microbiol. 22(2):17008.

[5] Bultman SJ. 2014 Feb;35(2):249-55.

Los investigadores participantes en este proyecto han participado en proyectos relacionados que han derivados algunos resultados previos, como los que se mencionan a continuación:

- Microbiome landscape from the oral cavity to the tumour of patients diagnosed with colorectal cancer Kelly Conde-Pérez, Juan A. Vallejo, Pablo Aja-Macaya, Mohammed Nasser, Elsa Martín-De Arribas, Iago Iglesias-Corrás, Lara Sofía Estévez, Begoña Otero-Alén, Jose Francisco Noguera, Ángel Concha, Soraya Rumbo-Feal, Noelia Trigo-Tasende, Elena Buetas, Simón Pardiñas-López, Miguel Cardá-Diéguez, Martín Igor Gómez-Randulfe, Nieves Purificación Martínez-Lago, Susana Ladra, Alejandro Mira, Luis Antón Aparicio, Germán Bou, Margarita Poza. 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID 2022).

- Evidence for translocation of oral Parvimonas micra from the subgingival sulcus of the human oral cavity to the colorectal adenocarcinoma. Kelly Conde-Pérez, Elena Buetas, Pablo Aja-Macaya, Elsa Martín-De Arribas, Iago Iglesias-Corrás, Noelia Trigo-Tasende, Mohammed Nasser-Ali, Lara S Estévez, Soraya Rumbo-Feal, Begoña Otero-Alén, José F Noguera, Ángel Concha, Simón Pardiñas-López, Miguel Carda-Diéguez, Igor Gómez-Randulfe, Nieves Martínez-Lago, Susana Ladra, Luis MA Aparicio, Germán Bou, Alex Mira, Juan A. Vallejo, Margarita Poza. Preprint, enviado actualmente a revista

- Parvimonas micra translocates from the subgingival pockets to tumors in colorectal cancer patients. Kelly Conde-Pérez, Elena Buetas, Pablo Aja-Macaya, Mohammed Nasser, Elsa Martín-de Arribas, Iago Iglesias-Corrás, Noelia Trigo-Tasende, Lara S. Estévez, Soraya Rumbo-Feal, Begoña Otero-Alén, Jose F. Noguera, Ángel Concha, Simón Pardiñas-López, Miguel Carda-Diéguez, Igor Gómez-Randulfe, Nieves Martínez-Lago, Susana Ladra, Luis M. A. Aparicio, Germán Bou, Alex Mira, Juan A. Vallejo and Margarita Poza. Póster aceptado en "The Barcelona debates on the Human Microbiome", junio 2023 y en el congreso internacional Targeting Microbiota, octubre 2023.

- Periodontal pathogens consortia may trigger gut dysbiosis in colorectal cancer patients. Noelia Trigo-Tasende, Kelly Conde-Pérez, Elena Buetas, Pablo Aja-Macaya, Mohammed Nasser, Elsa Martín-de Arribas, Iago Iglesias-Corrás, Lara S. Estévez, Soraya Rumbo-Feal, Begoña Otero-Alén, Jose F. Noguera, Ángel Concha, Simón Pardiñas-López, Miguel Carda-Diéguez, Igor Gómez-Randulfe, Nieves Martínez-Lago, Susana Ladra, Luis M. A. Aparicio, Germán Bou, Alex Mira, Juan A. Vallejo and Margarita Poza. Póster aceptado en "The Barcelona debates on the Human Microbiome", junio 2023 y en el congreso internacional Targeting Microbiota, octubre 2023.

- Machine learning based microbiome signature to predict inflammatory bowel disease subtypes. José Liñares-Blanco, Carlos Fernández-Lozano, José Antonio Seoane, Guillermo López-Campos. Frontiers in Microbiology, 1763, 2022

- Bioinformatic tools for research in CRC. Virginia Mato-Abad, Alejandro Pazos, Cristian R Munteanu, José Liñares-Blanco, Sara Álvarez-Gonzalez, José M Vázquez-Naya, Nieves Pedreira, Jorge Amigo, Carlos Fernández-Lozano. Foundations of Colorectal Cancer, 231-247,2022.

Necesidad clínica e impacto social *(máx. 1000 palabras)*

Este proyecto explora cómo el microbioma afecta la respuesta a los fármacos en pacientes oncológicos, lo que tiene una necesidad clínica apremiante y un impacto social potencialmente significativo, al ofrecer nuevas oportunidades para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

La respuesta a los tratamientos oncológicos puede variar ampliamente entre los pacientes. Algunos pacientes experimentan una respuesta positiva duradera, mientras que otros pueden presentar resistencia al tratamiento o efectos secundarios graves. Comprender cómo el microbioma influye en la respuesta a los fármacos podría ayudar a identificar biomarcadores que permitan una selección de tratamiento más personalizada y eficaz. Además, podría proporcionar nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que no obtienen beneficios significativos de las terapias convencionales.

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo y tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos con mayor incidencia en España y es responsable de una de las tasas de mortalidad y morbilidad más elevadas de la población, sólo por detrás del cáncer de pulmón, debido en la mayoría de los casos a un diagnóstico tardío. El cáncer colorrectal es el tipo de cáncer más diagnosticado en España, con más de 41.600 nuevos casos en 2022 y un coste estimado de 2.500 millones de euros para todos los nuevos casos diagnosticados cada año.

Este proyecto pretende generar nuevos conocimientos para facilitar la aplicación de métodos de tratamiento del cáncer basados en datos científicos. Los resultados derivados de esta propuesta de proyecto tienen el potencial para impactar en la calidad de vida y bienestar de todos los ciudadanos que, en algún momento de su vida, puedan verse afectados por el cáncer, avanzando en la medicina personalizada. El estudio del microbioma del paciente puede ayudar a seleccionar los mejores tratamientos para cada persona, evitando posibles efectos secundarios graves y mejorando el bienestar del paciente, así como evitar ineficiencias y reducir los costes sanitarios. A partir de este estudio podemos identificar los microorganismos que modulan positivamente la respuesta a las terapias, que luego se pueden suministrar con la dieta. El estudio también puede identificar microorganismos que modulan negativamente la eficacia de los tratamientos, tratando de eliminarlos de pacientes mediante terapias antibióticas o fagoterapia. Esto puede contribuir a aumentar la esperanza de vida y reducir la morbilidad de las personas mayores con cáncer, ya que ayudará a elegir un tratamiento óptimo para cada paciente (terapias personalizadas contra el cáncer), así como proporcionar a los pacientes consorcios de microorganismos que puedan mejorar su respuesta a los fármacos.

En resumen, podemos enumerar algunos de los impactos sociales esperados:

- a) Mejora de los resultados clínicos: Al comprender mejor el papel del microbioma en la respuesta al tratamiento, el personal médico podría adaptar los planes terapéuticos de los pacientes para maximizar la eficacia de los fármacos y reducir los efectos secundarios. Esto podría conducir a mejores tasas de respuesta, una mayor supervivencia y una mejora general de los resultados clínicos para los pacientes con cáncer.
- b) Reducción de los efectos secundarios: Los efectos secundarios asociados con los tratamientos oncológicos, como la toxicidad gastrointestinal y la supresión del sistema inmunológico, pueden ser debilitantes y afectar la calidad de vida de los pacientes. Si se comprende cómo el microbioma interactúa con los fármacos, se podrían desarrollar estrategias para minimizar los efectos secundarios y mejorar la tolerancia de los pacientes al tratamiento.
- c) Terapias personalizadas: El estudio del microbioma podría permitir la identificación de biomarcadores que ayuden a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. Esto podría llevar a un enfoque más personalizado en la terapia oncológica, optimizando la eficacia y evitando tratamientos innecesarios, lo que a su vez podría reducir la carga económica asociada con el tratamiento del cáncer.

Actualmente se dispone de diferentes herramientas bioinformáticas para el análisis del microbioma en general. Sin embargo, en este proyecto pretendemos reunir datos clínicos, y datos del microbioma (bacterioma, fungioma) en términos de taxonomía y biodiversidad, a partir de diferentes muestras de los pacientes y familiares sanos, así como datos sobre los hábitos, la dieta, etc. de personas con CCR y/o personas sanas. Esto nos permite crear un pipeline ad-hoc capaz de recoger, integrar y analizar todos estos datos de diferentes fuentes y extraer conclusiones que ayuden a promover hábitos saludables, medicina personalizada hacia la mejora de los tratamientos oncológicos (coste/beneficios y eficacia/efectos secundarios) y una mejor comprensión de este tipo de cáncer, que hoy no tenemos.

Los resultados del proyecto se publicarán en congresos y revistas de primer nivel de las disciplinas implicadas en el tema del proyecto. En particular, se intentará publicar el trabajo preliminar en conferencias internacionales (RECOMB, ECCMID, ...). Esperamos publicar los nuevos algoritmos y herramientas bioinformáticas para procesar y analizar Bioinformática (Bioinformatics, IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, Biology and Bioinformatics, Journal of Computational Biology, ...). Los resultados derivados de aquellos procesamientos y análisis bioinformáticos que supongan aportaciones valiosas a los campos de la Microbiología o Cáncer serán publicados en revistas como Microbiome, Journal of Oral Microbiology Anaerobe, Cancer Research,

A partir de este proyecto se generarán nuevos algoritmos y herramientas bioinformáticas. Se publicarán en código abierto, de forma que se puedan utilizar en otros proyectos de código abierto o integrarlos en soluciones comerciales. Esto será interesante en el caso de que algunas de las soluciones desarrolladas puedan ser transferibles y explotables.

El conocimiento del microbioma humano y la salud es un tema de gran actualidad. Por ello, se realizará un plan de difusión de este proyecto en el que, además de artículos, comunicaciones, reuniones científicas nacionales e internacionales y sesiones clínicas multidisciplinares, incluya charlas y conferencias en centros de ciudades y pueblos, charlas y/o coloquios en asociaciones de personas mayores y pacientes, y el uso de medios de difusión masiva. La divulgación a la sociedad de este tipo de estudios a través de medios de comunicación y conferencias, charlas, coloquios, etc, es una de las armas más valiosas para luchar contra el cáncer.

Objetivos *(máx. 700 palabras)*

El objetivo principal del proyecto es *entender y establecer el rol del microbioma en la respuesta a las terapias contra el cáncer que conduzca al diseño de terapias oncológicas personalizadas basadas en el microbioma.*

Para lograr ese objetivo principal, abordaremos los siguientes subobjetivos específicos:

- O1 - Obtener una base de datos depurada de datos heterogéneos (datos demográficos, clínicos, genómicos, ...) y con una componente temporal (recogiendo muestras en diferentes momentos de tiempo) de pacientes de CCR y familiares sanos.
- O2 - Aplicar algoritmos existentes y diseñar nuevos algoritmos de ciencia de datos sobre la base de datos comprender la relación entre microbioma, cáncer colorrectal y la evolución de su enfermedad y tratamientos.
- O3 - Visualizar e interpretar resultados obtenidos para comprender mejor el papel del microbioma en la respuesta a tratamientos oncológicos. En particular se buscará la presencia/ausencia de algún microorganismo o consorcio de microorganismos que modulen la respuesta a los fármacos (de forma positiva o negativa).
- O4 - Empaquetar los nuevos algoritmos en forma de pipeline bioinformático, de forma que sea transferible y explotable por el propio consorcio o por terceros más allá de la finalización del proyecto.

Por último, también podemos incluir algunos objetivos secundarios, como:

- Consolidar o crear nuevas colaboraciones entre los grupos de investigación de las entidades participantes en el consorcio. Además, se explorará la posibilidad de establecer relaciones con diferentes equipos nacionales e internacionales versados en microbioma, cáncer colorrectal y técnicas bioinformáticas aplicadas a la metagenómica. En particular, se contactará con entidades de las comunidades autónomas participantes en el PCBAS.
- Difundir y comunicar los resultados. Los resultados obtenidos a lo largo de la investigación serán presentados en congresos internacionales, revistas de alto impacto sobre microbioma, cáncer o bioinformática, y también se difundirán al público en general.

Plan de trabajo y metodología empleada (máx. 1300 palabras)

La metodología propuesta para este proyecto consistirá de las siguientes tareas:

T0- Coordinación del proyecto

En esta tarea se incluirán actividades propias de coordinación científica y económica del proyecto, de forma que se monitorice el progreso del proyecto y consecución de objetivos. Esta tarea también incluye la creación de un plan de gestión de datos del proyecto y la gestión de la propiedad intelectual de todos los resultados del mismo.

T1- Diseño del estudio y recolección de muestras

El equipo de Microbima y Salud del INIBIC, liderado por Margarita Poza, trabaja en varios estudios donde se analiza el microbioma de pacientes de CCR pertenecientes al Hospital Universitario de A Coruña (CHUAC), en España, que atiende a una población de aproximadamente 140.000 personas de entre 50 y 69 años y donde se realizan programas de cribado de CCR. De esta población, se diagnostican aproximadamente unos 140 pacientes al año, de los cuales algunos recibirán quimioterapia y radioterapia y una fracción importante será reservada para cirugía colorrectal. Los investigadores del grupo de investigación de Microbioma y Salud contactarán con algunos de estos pacientes (y sus familiares sanos) y les proporcionará kits para la recogida de muestras de heces. Los kits disponen de contenedores con reactivos que conservan los ácidos nucleicos y contenedores especiales para conservar las muestras para cultivo en condiciones aerobias y anaerobias. Además, se entregarán formularios de consentimiento a los pacientes para que los firmen y que permitan la recogida de muestras de los pacientes, así como el almacenamiento de muestras en el Biobanco y su posterior procesamiento y análisis. Se aplicará la Ley de Investigación Biomédica 14/2007. El proyecto pasará por todas los Comités Éticos de Investigación Clínica requeridos, una vez de apruebe la muestra de interés. Las muestras se conservarán hasta su procesamiento y se relacionarán con los datos clínicos y demográficos de los pacientes. También se invitará a los pacientes a rellenar un formulario en el que se recogerá información sobre su dieta, antecedentes de enfermedades, estilo de vida, uso previo de antibióticos y otros tratamientos. Se recogerán muestras y datos de alrededor de 100 pacientes con CCR antes y después del tratamiento (un mes y seis meses después del inicio del tratamiento).

T2 - Procesamiento de muestras y creación de base de datos

Se tratarán las muestras para posteriormente extraer el ADN utilizando el MasterPure Complete DNA and RNA Purification Kit (Epicentre), siguiendo las instrucciones del fabricante para cada tipo de muestra (heces o saliva). Se evaluará la integridad, el grado de purificación y la cantidad de ADN utilizando un fluorómetro Qubit y un bioanalizador Agilent. Se realizará una PCR utilizando cebadores para la amplificación del ARNr 16S bacteriano o para la amplificación del ITS fúngico, primero para la construcción de la biblioteca, con el fin de evitar inhibidores de la PCR. Para la construcción de las bibliotecas se seguirá el Manual de Preparación de Bibliotecas de Secuenciación proporcionado por Illumina utilizando los correspondientes kits de Illumina. Las muestras de las bibliotecas serán desnaturalizadas y cargadas en un secuenciador MiSeq utilizando los reactivos y cartuchos de Illumina. Se llevará a cabo la secuenciación de los genomas de los microorganismos aislados de interés para caracterizarlos. Esto también permitirá determinar si, por ejemplo, los microorganismos que aparecen en heces podrían haber sido reclutados de la cavidad oral, lo que implicaría que se podrían tomar medidas preventivas sobre la microbiota oral. Se realizará el análisis bioinformático con un pipeline diseñado específicamente para este proyecto (FastQC, Qiime2, Trimmomatic, Flye, Unicycler, Prokka, ...).

Finalmente los resultados obtenidos del análisis genómico se integrarán en una base de datos junto con el resto de datos clínicos y demográficos de los pacientes, de forma que se puedan posteriormente analizar todos los datos (junto con la componente temporal de la toma de muestras).

T3 - Estudio del arte en algoritmos computacionales y de *data mining/machine learning* previamente descritos en estudios similares.

Se utilizarán técnicas orientadas tanto a análisis descriptivo como predictivo. Dentro de las primeras, se utilizarán técnicas de descubrimiento de conocimiento para extraer reglas de asociación, así como técnicas para selección de características y reducción de la dimensionalidad (dado el gran número de atributos que tendremos en la base de datos una vez obtenidos los análisis genómicos de las muestras de pacientes). Para el análisis predictivo se utilizarán como variables destino aquellas relacionadas con la respuesta al tratamiento y se utilizarán técnicas de series temporales para tratar con los datos con componente de tiempo.

T4 - Desarrollo de nuevas soluciones analíticas.

Dada la heterogeneidad de los datos utilizados en este proyecto, serán necesarios nuevos enfoques analíticos para seguir extrayendo relaciones desconocidas entre las poblaciones microbianas y el CCR. Se intentará utilizar técnicas que tengan en cuenta no sólo la precisión final, sino también que sean escalables y que se puedan procesar en ordenadores de uso común y que no requieran grandes recursos computacionales.

T5 - Interpretación de resultados obtenidos.

Esta tarea incluirá la propuesta de posibles estrategias para mejorar los tratamientos contra el CCR. Podría subdividirse en dos enfoques basados en la identificación de microorganismos especiales (biomarcadores),

poblaciones microbianas beneficiosas mediante prebióticos, probióticos y postbióticos, y la erradicación de las poblaciones nocivas mediante tratamientos antimicrobianos específicos.

T6 - Difusión de los resultados.

Será necesario crear un plan de comunicación del proyecto. Los resultados obtenidos se presentarán en congresos nacionales e internacionales y se publicarán en revistas de acceso abierto de alto impacto. El proyecto también hará hincapié en la comunicación a través de los medios de comunicación y conferencias de todos los nuevos hallazgos derivados de este proyecto.

En cuanto a la dimensión de género, se integrarán y analizarán muestras heterogéneas, así como datos clínicos y de genética humana, incluyendo a pacientes masculinos y femeninos, en igual número si procede, o en cualquier caso, se tendrá en cuenta el género del paciente.

El proyecto aplicará todas las políticas implementadas por la Universidad de A Coruña y el centro de investigación CITIC en relación con la gestión de datos. Todos los datos que puedan hacerse públicos estarán disponibles a través de un repositorio de acceso abierto como Zenodo, e indexados en el portal opendata del CITIC. Los datos y metadatos generados en el proyecto cumplirán los principios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable). Las publicaciones y los programas informáticos también se compartirán mediante políticas de acceso libre y abierto.

El origen de los datos de este proyecto puede plantear problemas éticos y legales, ya que los datos incluirán muestras y datos clínicos de pacientes y/o convivientes. Para satisfacer cualquier consideración ética y legal, el estudio se llevará a cabo adhiriéndose a las normas de buena práctica clínica y la normativa vigente en materia de investigación recogida en la Ley 14/2007, de acuerdo con los principios derivados de la última versión de la Declaración de Helsinki y del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina Biomedicina (Convenio de Oviedo). Cumplimiento de la protección de datos de carácter personal de todos los implicados en la Ley Orgánica 15/1999 y su reglamento de desarrollo, Real Decreto 1720/2007. El acceso a la historia clínica y al consentimiento informado se realizará de acuerdo con la normativa vigente. Aprobación del Comité Ético, el Comité Autonómico Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia supervisado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Productos Sanitarios (AEMPS), se solicitará cuando sea necesario. Se creará un plan de gestión de datos para garantizar y monitorizar todos los aspectos necesarios.

Consortio (entidades gallegas participantes y de otras CCAA, describir la entidad y qué va a aportar al proyecto cada una de ellas) *(máx. 1000 palabras)*

Las entidades participantes en este proyecto son las siguientes:

- Universidade da Coruña (UDC), y más concretamente el Centro de Investigación TIC (CITIC) de esta universidad. El CITIC es un Centro de Investigación creado en 2008 que potencia el avance y la excelencia en I+D+i aplicada a las TIC. Impulsado por la Universidade da Coruña, el CITIC es un punto de encuentro entre la Universidad y la empresa en el que confluyen departamentos de I+D de empresas del sector TIC con investigadores procedentes del ámbito universitario. En el año 2016, el CITIC recibe el distintivo de Centro Singular de Investigación de Galicia 2016-2019. Es el único centro TIC de Galicia reconocido con este distintivo, cofinanciado por la Xunta de Galicia y por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional. En 2019 renueva esta acreditación, pasando a denominarse Centro de Investigación del Sistema Universitario de Galicia 2019-2022. La actividad científica del CITIC se estructura en cuatro áreas de investigación principales, Inteligencia Artificial, Ciencia e Ingeniería de Datos, Computación de Altas Prestaciones y Servicios y Redes Inteligentes; y un área de investigación transversal a todas ellas, la de Ciberseguridad. En este proyecto participarán investigadores del área de Ciencia e Ingeniería de Datos y del área de Inteligencia Artificial.

En particular, el proyecto lo liderará el grupo de investigación Laboratorio de Bases de Datos (LBD), siendo la investigadora principal de este proyecto Susana Ladra, quien cuenta con una sólida experiencia en liderazgo de proyectos científicos (ha sido coordinadora de un proyecto H2020, IP de cuatro proyectos nacionales, y varios autonómicos y de transferencia). El grupo LBD llevará la coordinación del proyecto global y proporcionará su experiencia en el desarrollo de algoritmos para el análisis de datos genómicos, diseño y desarrollo de bases de datos, explotación de datos. Participarán además los siguientes miembros de este grupo: José R. Paramá, Fernando Silva-Coira, Guillermo de Bernardo, Diego Seco y Elsa Martín-de Arribas.

Además del grupo LBD, colaborarán otros miembros del CITIC, como investigadores del grupo de Modelización, Optimización e Inferencia Estadística (MODES), liderados por la investigadora Amalia Jácome y Ana López Cheda, en colaboración con la investigadora Beatriz Piñeiro Lamas, quienes aportarán su experiencia en el análisis avanzado de datos mediante técnicas estadísticas, con especial atención a la componentes temporal del estudio; y del grupo de investigación Redes de Neuronas Artificiales y Sistemas Adaptativos -Informática Médica y Diagnóstico Radiológico (RNASA-IMEDIR), liderados por Carlos Fernández-Lozano, quien aportará al proyecto su experiencia en técnicas de inteligencia artificial y *machine learning*, así como sus conocimientos previos de biología computacional aplicados al dominio de CCR. Todos los grupos de investigación participantes tienen experiencia previa en proyectos del ámbito biotecnológico y en colaboración con entidades biosanitarias.

- INIBIC: Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, instituto de investigación compuesto por grupos de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, de la Universidade da Coruña y del Área de Atención Primaria de A Coruña, que integra investigación básica y clínica, posibilitando una transferencia a la sociedad más eficaz de los avances científicos obtenidos en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades.

En particular, se colaborará con el equipo de Microbioma y Salud del INIBIC, liderado por la investigadora Margarita Poza, junto con los investigadores Juan A. Vallejo, Pablo Aja-Macaya, Kelly Conde-Pérez, Soraya Rumbo-Feal y Noelia Trigo-Tasende. Su aportación es vital en el proyecto, ya que serán los encargados de tomar y analizar las muestras, ayudar a la comprensión del dominio, así como colaborar en la interpretación de los resultados obtenidos.

El equipo liderado por la investigadora Margarita Poza ha estado trabajando en los últimos años en proyectos de innovación en salud nacionales y autonómicos relacionados con el campo de microbioma y salud.

Presupuesto y cronograma *(máx. 500 palabras)*

PRESUPUESTO

El presupuesto total solicitado para este proyecto es de: 75.000 euros

Este presupuesto se desglosa en los siguientes conceptos.

Material fungible:

Se asignará una cantidad de 55.000 euros al análisis de ADN/ARN para las tecnologías Illumina (kits de purificación de ADN/ARN, kits Illumina para la construcción de bibliotecas, cartuchos Illumina y otros componentes). Esto incluye análisis de bacterioma (análisis metabarcoding del 16S rRNA) y microbioma (análisis metabarcoding de ITS). Se espera analizar diferentes muestras de heces y saliva de al menos 100 pacientes antes del tratamiento, un mes después del inicio del tratamiento y seis meses después del inicio del tratamiento.

Una cantidad total de 10.000 euros se empleará en otros reactivos y reactivos generales, como tampones, material desechable, material de vidrio, sondas para qRT-PCR, oligonucleótidos, microesferas, material para la recogida de muestras, etc.

Total para material fungible: 65.000 euros.

Otros gastos:

Tenemos previsto publicar al menos dos artículos de alto impacto en los campos de bioinformática, oncología y microbioma. Si bien la mayoría de las editoriales tienen convenio con la UDC, estimamos un gasto para publicaciones de 4.000 euros.

También estimamos gastos de viaje para asistir a congresos nacionales e internacionales en los ámbitos del proyecto para difundir los resultados de 6.000 euros.

Total para otros gastos: 10.000 euros.

Adicionalmente, se requiere un coste de personal de 42.403,61 € para cubrir el coste de un contratado predoctoral durante 18 meses de proyecto. Este coste no se incluye en el presupuesto solicitado, ya que se financiará a cargo del convenio

CRONOGRAMA

T0- Coordinación del proyecto

Duración: meses 1-18 del proyecto

Responsable: Susana Ladra (UDC)

Participantes: Susana Ladra (UDC) y Marga Poza (INIBIC)

T1- Diseño del estudio y recolección de muestras

Duración: meses 1-10 del proyecto

Responsable: Marga Poza (INIBIC)

Participantes: Juan A. Vallejo, Kelly Conde-Pérez, Noelia Trigo-Tasende, Soraya Rumbo-Feal, Susana Ladra

T2 - Procesamiento de muestras y creación de base de datos

Duración: meses 2-14 del proyecto

Responsable: Marga Poza Poza (INIBIC) y Susana Ladra (UDC)

Participantes: Juan A. Vallejo, Pablo Aja-Macaya, Kelly Conde-Pérez, , Soraya Rumbo-Feal, Susana Ladra, Elsa Martín-de Arribas

T3 - Estudio del arte en algoritmos computacionales y de data mining/machine learning previamente descritos en estudios similares

Duración: meses 1-6 del proyecto

Responsable: Susana Ladra (UDC)

Participantes: Susana Ladra, Guillermo de Bernardo, Elsa Martín-de Arribas, Amalia Jácome, Ana López Cheda, Beatriz Piñeiro Lamas, Carlos Fernández-Lozano, Pablo Aja-Macaya, persona contratada por el PCBAS.

T4 - Desarrollo de nuevas soluciones analíticas

Duración: meses 4-15 del proyecto

Responsable: Susana Ladra (UDC)

Participantes: Susana Ladra, José R. Paramá, Fernando Silva-Coira, Guillermo de Bernardo, Diego Seco, Elsa Martín-de Arribas, Amalia Jácome, Ana López Cheda, Beatriz Piñeiro Lamas, Carlos Fernández-Lozano, Marga Poza, Pablo Aja-Macaya, persona contratada por el PCBAS.

T5 - Interpretación de resultados obtenidos.

Duración: meses 10-18 del proyecto

Responsable: Susana Ladra (UDC) y Marga Poza (INIBIC)

Participantes: Susana Ladra, Marga Poza, Juan A. Vallejo, Amalia Jácome, Carlos Fernández-Lozano, persona contratada por el PCBAS.

T6 - Difusión de los resultados.

Duración: meses 3-18 del proyecto

Responsable: Susana Ladra (UDC)

Participantes: Todos los miembros del equipo

ANEXO II PRESUPUESTO ⁽¹⁾

ENTIDADES	ANUALIDADES			
	Tipo de fondos	2023	2024	2025
UDC (<i>Entidad Líder</i>)	MRR	3.000€.	50.000€.	22.000€.
FPNS (<i>Entidad Socia 1</i>)		0 €	0 €	0 €
TOTAL		3.000€.	50.000€.	22.000€.

(1) Se incluyen gastos no recurrentes y estrictamente relacionados con el PCBAS, incluyendo entre otros, costes de bienes fungibles y subcontrataciones (únicamente aquellas que aporten valor añadido al contenido de la actividad y sin superar los límites establecidos en el artículo 29.2 de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre). Se excluyen costes equipamiento y de personal, estos últimos se apoyarán en el marco de los Convenios. No se podrán imputar costes indirectos. Sin perjuicio de lo anterior, la elegibilidad de los gastos viene condicionada a las limitaciones que dispone el apartado quinto del Segundo Acuerdo CPCTI Planes Complementarios (Gastos elegibles para actividades financiadas con cargo al PRTR). La llamada únicamente financiará los gastos de las entidades gallegas. Las demás Comunidades Autónomas participantes deberán hacerlo con fondos propios o a través de otros programas.

El presupuesto podrá sufrir variaciones en los términos establecidos en la cláusula cuarta de cada Convenio.

ANEXO III

La Fundación Kertor aportará su conocimiento en la coordinación, aplicación y seguimiento de las hojas de ruta basadas en hitos de su metodología validada de aceleración de proyectos de descubrimiento de fármacos.

La Universidade da Coruña en los términos expuestos en la cláusula novena de este acuerdo. Derechos previos.

La Fundación Profesor Novoa Santos en los términos expuestos en la cláusula novena de este acuerdo. Derechos previos.