

Expediente PI20/01500. Procedimiento negociado sin publicidad.

Prescripciones técnicas para la contratación del servicio de secuenciación por *Next Generation Sequencing* dirigida por panel genético para la detección de variaciones en el número de copias, polimorfismos de un solo nucleótido, fusiones, reordenamientos, inserciones y deleciones mediante el análisis del ADN libre circulante de 140 muestras humanas para el proyecto de investigación subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por la Unión Europea, con número de expediente PI20/01500 y que tiene como investigador principal, al Dr. José Manuel Porcel Pérez.

1. Objeto del contrato.
2. Lugar de entrega de resultados.
3. Partes y componentes del servicio
 - 3.1. Definiciones
 - 3.2. Realización de la prestación del servicio
 - 3.3. Transporte de muestras y transmisión de resultados
 - 3.4. Especificaciones técnicas del servicio
 - 3.5. Gestión del contrato y garantía de calidad del servicio
 - 3.6. Duración del contrato
4. Protección de datos y confidencialidad de la información
5. Forma de pago
6. Criterios de valoración

1. Objeto del contrato

El objeto del presente procedimiento es el contrato de servicios de secuenciación por *Next Generation Sequencing* (NGS) por parte de una empresa externa especializada en los diferentes flujos de trabajo requeridos en el proyecto los cuales son la detección de: variación del número de copias (CNV), polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), fusiones, reordenamientos, inserciones y deleciones de un conjunto de genes contenidos en un panel diseñado para cáncer de pulmón. La secuenciación se realizará mediante el análisis del ADN libre circulante (ADNlc) de 140 muestras humanas en el marco del proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III [PI20/01500] que tiene como investigador principal, el Dr. José Manuel Porcel Pérez.

El mencionado objeto corresponde al código 73111000-3 “Servicios de laboratorio de investigación” de la nomenclatura de Vocabulario común de contratos públicos (CPV) de la Comisión Europea.

2. Lugar de entrega de resultados

El lugar de entrega de resultados es el siguiente:

Institut de Recerca Biomèdica de Lleida
Grup de recerca de biomarcadors en càncer
Avenida Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida



**Cofinanciado por
la Unión Europea**



GOBIERNO
DE ESPAÑA
MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

3. Partes y componentes del servicio

3.1. Definiciones

ADN libre circulante: material genético que se encuentra circulando en los biofluidos tales como el plasma y el líquido pleural. Está constituido por ADN genómico procedente de la muerte apoptótica de las células inmunes y en aquellos casos de cáncer, también proviene del ADN genómico tumoral contenido en las células tumorales, muertas por necrosis principalmente.

NGS dirigida por panel genético: técnica que consiste en enriquecer las regiones del ADN que contienen las principales mutaciones de interés contenidas en aquellos genes que están comúnmente mutados en una situación determinada.

Variación en el número de copias: tipo de alteración o mutación genética caracterizada por un incremento en el número de moléculas de ADN que codifican para un gen determinado.

Cobertura: número de lecturas únicas que incluyen las regiones de interés donde se localizan las mutaciones.

3.2. Realización de la prestación del servicio

La prestación del servicio deberá desarrollarse en las instalaciones de la compañía productora y propietaria intelectual de los paneles para controlar la trazabilidad y disponibilidad de todos los productos.

La empresa adjudicataria asumirá todos los gastos necesarios para la correcta ejecución del servicio.

3.3. Transporte de muestras y transmisión de resultados

La empresa adjudicataria se encargará del transporte de las muestras desde las instalaciones del IRB Lleida hasta el laboratorio de destino donde se realizará el servicio de secuenciación.

Los resultados de secuenciación se entregarán en una fecha no posterior a las 12 semanas después de la fecha de entrega del envío de muestras.

El formato de entrega de resultados será detallado en un formato sencillo como una hoja de excel.

La transferencia de resultados deberá garantizar las normas de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos



Personales y Garantía de los Derechos Digitales), para lo cual el adjudicatario se obliga a disponer de un sistema de depósito virtual (nube) que asegure la confidencialidad de los mismos.

La propiedad de todos los resultados obtenidos de las personas estudiadas pertenecerá al IRBLleida no pudiendo ser utilizado por el adjudicatario sin el permiso expreso del mismo.

3.4. Especificaciones técnicas del servicio

El servicio objeto del contrato tiene que cumplir todas las características técnicas necesarias para llevar a cabo con éxito y eficacia el servicio de NGS y son las siguientes:

- Requerimiento de muestra. La cantidad de ADN necesaria mínima para llevar a cabo la secuenciación deberá ser de 40ng/muestra (>3ng/ul).
- Requerimientos de control de calidad del ADN: Antes de llevar a cabo el servicio las muestras deben someterse a un estricto control de calidad. La concentración del ADN se determinará por fluorimetría (*Fluorescence-based dye for quantification. Capillary*). Aquellas muestras que no cumplan los requisitos técnicos podrán ser sustituidas o descartadas a criterio del personal investigador.
- Requerimientos secuenciación:
 - a. Selección de las regiones interés, amplificación y generación de librerías:
 - i. Previo a cualquier amplificación y una vez fragmentado el ADN de forma enzimática cada molécula presente en la muestra debe marcarse utilizando UMIs (*Unique Molecular Identifier*) (12bp de longitud) que permita identificar hasta un máximo de 16,7M de moléculas únicas por muestra. Con este tag se consigue: a) reducir el número de falsos positivos producidos por errores de la polimerasa; b) cuantificar el número real de moléculas y no los duplicados generados en el paso de amplificación; y c) aumentar la uniformidad de la cobertura.
 - ii. Utilización del método *primer extension* para la amplificación y generación de librerías. Con al menos 4149 *primers* solapantes (cada uno de ellos con capacidad de lectura entre 100-150 nucleótidos) para que la cobertura de las regiones de interés sea mayor, más uniforme y compleja. Además, debe incluirse marcadores que identifiquen la muestra de forma única.
 - iii. Control de calidad de las librerías mediante electroforesis para verificar que los fragmentos tienen el tamaño y la concentración adecuados teniendo en cuenta la tecnología UMI. Aquellas muestras que no cumplan los requisitos técnicos podrán ser sustituidas o descartadas a criterio del personal investigador.
 - b. Paneles de secuenciación:



- i. Debe permitir analizar genes relacionados con cáncer de pulmón. En esta línea, el panel debe incluir obligatoriamente los siguientes genes y la capacidad para detectar sus mutaciones que serán:
SNPs en *EGFR*, *KRAS* y *BRAF*; CNVs en *MET* y *ERRB2*; fusiones y reordenamientos en *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3*, *MET* y *RET*; y pequeñas inserciones y deleciones en *EGFR*. Además, se valorará positivamente la detección de mutaciones en otros genes relevantes desde el punto de vista biológico como son: *AKT1*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *FGR1*, *HRAS*, *MYC*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *SOX2*, *STK11* y *TP53*.
 - ii. Debe contener información sobre los exones de los genes y 10 bases nucleotídicas adicionales que cubra las uniones exón/intron *junctions*.
- c. Análisis bioinformático:
- i. Proporcionar todos los datos crudos y controles de calidad (por muestra) en formato FASTQ.GZ, PDF y Excel respectivamente.
 - ii. Localización en el genoma de los diferentes grupos de UMIs detectados y la lista de variantes (SNPs, inserciones y/o deleciones encontradas).
 - iii. Excel detallando las CNVs y localización.
 - iv. El envío de datos debe realizarse a través de la nube.
- d. Características del servicio:
- i. El laboratorio encargado de realizar el servicio debe:
 - 1. Tener pleno conocimiento técnico de los paneles utilizados para obtener el mayor rendimiento de las muestras enviadas y conseguir datos robustos y reproducibles.
 - 2. Producir los paneles para asegurar el suministro y evitar retrasos perjudiciales al desarrollo del proyecto.
 - ii. El servicio debe llevarse a cabo en 9 -12 semanas una vez recepcionadas las muestras.
 - iii. La secuenciación debe realizarse en secuenciadores Illumina con las siguientes características (en el caso de 140 muestras): NextSeq instrument Illumina. 2 x 45,71 M lecturas de media (20.000 x cobertura media).

3.5. Gestión del contrato y garantía de la calidad del servicio

El control y supervisión de la ejecución del contrato se realizará a través del investigador principal del proyecto PI20/01500, o en la persona que delegue el IRBLleida, pudiendo realizar el control e inspección de todos los aspectos relativos al servicio prestado y al cumplimiento de las cláusulas y prescripciones del contrato. Todo ello incluye cualquier

actuación encaminada a comprobar el contenido de la prestación del servicio, pudiendo establecer sistemas de control pertinentes para ello.

El adjudicatario se hará responsable de la calidad técnica del servicio prestado y su adecuación a los métodos y sistemas establecidos en los correspondientes manuales de procedimientos, así como a las prescripciones del presente pliego y a las directrices e instrucciones que al respecto indique el laboratorio del IRBLeida. Respecto a la calidad, se precisa que el servicio posea algún certificado con norma de gestión de calidad reconocida a nivel internacional tipo ISO. De este modo, las empresas ofertantes deberán indicar el sistema de control y certificación que garantiza la calidad de las materias primas y de los procesos, así como de las rutinas internas y las auditorías externas de control.

La empresa adjudicataria tendrá que designar las personas responsables que servirán como interlocutores válidos para la coordinación de los distintos aspectos logísticos como de asesoramiento técnico a disposición del personal del IRBLeida.

3.6. Duración del contrato

Está previsto que el contrato tenga una duración máxima de 12 meses, de acuerdo con el cronograma previsto del proyecto de investigación. Se prevé una posible prórroga de 12 meses adicionales sujeta a la aprobación de la misma por parte de la agencia financiadora.

4. Protección de datos y confidencialidad de la información

En ningún caso, debido a la confidencialidad de la información, la empresa adjudicataria podrá utilizar la documentación generada o la información a la que tenga acceso para un fin distinto del indicado en este pliego.

La empresa adjudicataria se compromete expresamente al cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, y a formar e informar en las obligaciones que de tales normas dimanen.

En cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, la entidad adjudicataria y el personal que tenga relación directa o indirecta con la prestación prevista en este contrato, guardarán secreto profesional sobre los datos personales, todas las informaciones, documentos y asuntos a los que tenga acceso o conocimiento durante la vigencia del contrato, estando obligados a no hacer públicos o enajenar cuantos datos conozcan como consecuencia o con ocasión de su ejecución, incluso después de finalizar el plazo contractual.

5. Forma de pago

El pago se hará efectivo una vez recibidos y facturados los diferentes servicios. La factura deberá incluir todas las menciones legalmente obligatorias. Los plazos previstos se computarán a partir de la entrega por el contratista de la respectiva factura y debidamente recepcionado el objeto del contrato.



6. Criterios de valoración: El precio

Lleida, 30 de noviembre de 2022

Firmado: Dra. Maria Alba Sorolla Bardají

Coordinadora del Grup de Recerca de Biomarcadors en Càncer

Institut de Recerca Biomèdica de Lleida



Cofinanciado por
la Unión Europea



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III