

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS

EXP. NÚM. IISPV2023-05

DESCRIPCIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL SERVICIO DE PERFIL D'ACILCARNITINAS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TECNOLOGÍA DE CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS Y DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS Y SU TRATAMIENTO BIOINFORMÁTICO

1.- Objeto del contrato y objetivos del servicio

El presente contrato tiene por objeto la prestación de los servicios de **determinación de perfil de acilcarnitinas en muestras de plasma** por parte de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, en adelante IISPV.

El objetivo del servicio será completar la caracterización de perfil metabolómico de muestras de plasma sujetas al proyecto PI19/01337 (EXP. NUM. IISPV2020-15, EXP. NUM. IISPV2022-02 y EXP. NUM. IISPV2023-09) usando las ciencias ómicas con el fin de validar marcadores plasmáticos. Los métodos analíticos para el uso de ciencias ómicas en la búsqueda de marcadores específicos relacionados con la condición de estudio pueden ser análisis dirigidos y análisis no dirigidos. Los análisis no dirigidos o semi-dirigidos (**EXP. NUM. IISPV2020-15, EXP. NUM. IISPV2022-02 y EXP. NUM. IISPV2023-09**) nos permiten formular hipótesis nuevas de estudio y buscar nuevos biomarcadores. Los estudios dirigidos son aquellos que nos permiten trabajar sobre una hipótesis ya establecida y validar nuevas dianas terapéuticas en base a marcadores preseleccionados. Es por ello, que el fin del contrato sería validar la implicación de las acilcarnitinas en personas que viven con VIH en la cohorte de estudio del proyecto, con el objetivo de reforzar los resultados obtenidos con relación a los estudios de metabolómica descritos en la memoria original del proyecto.

Así pues, con **la caracterización del perfil dirigido de acilcarnitinas en plasma (i)** pretendemos validar y profundizar en los resultados previamente obtenidos (**EXP. NUM. IISPV2020-15, EXP. NUM. IISPV2022-02 y EXP. NUM. IISPV2023-09**).

Cualquier información derivada del servicio será propiedad íntegra del IISPV, facilitando gratuitamente el licitador cualquier clave o contraseña necesaria para el acceso a los datos o el uso de estos.

2.- Introducción

El éxito de los estudios de perfiles ómicos radica en la habilidad de determinar cambios en los fluidos o tejidos de un organismo. La tecnología de espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos de alta resolución es idónea por su elevada sensibilidad, amplia cobertura de las diferentes clases de metabolitos, alto rendimiento y elevado rango dinámico

La necesidad del contrato se plantea en relación con el proyecto de investigación PI19/01337, el cual tiene como objetivos principales (i) establecer biomarcadores predictivos de progresión con potencial aplicación clínica y (2) determinar moléculas con potencial susceptibilidad a ser definidas como dianas terapéuticas.

Los resultados satisfactorios anteriores (EXP. NUM. IISPV2020-15, EXP. NUM. IISPV2022-02 y EXP. NUM. IISPV2023-09) han motivado seguir con la caracterización metabolómica para poder definir un perfil de metabolitos relacionado con la población sujeto de estudio. Cabe destacar que recientemente, se asoció un perfil de acilcarnitinas concreto a personas que viven con VIH con control virológico pero mala recuperación inmune (Qian, S., Chen, X., Wu, T. *et al.* The accumulation of plasma

acylcarnitines are associated with poor immune recovery in HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* **21**, 808 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06525-6>). Precisamente la población sujeto de estudio de estudio del proyecto **PI19/01337** es de personas que viven con infección por VIH con control virológico espontáneo y buena recuperación inmune.

Los análisis planteados en el presente contrato completaran la información obtenida de forma concreta (análisis dirigido), permitiendo definir un perfil muy concreto no previamente determinado con los análisis anteriores (short-, médium- and long- chain acylcarnitines).

3.- Requisitos del servicio

Será requisito que el adjudicatario disponga de una plataforma que permita realizar análisis de cromatografía líquida con espectrometría de masa (LC-QqQ-MS).

El servicio comprenderá la recepción y tratamiento de hasta 600 muestras de plasma obtenidas en las condiciones adecuadas según indiquen los PNT del adjudicatario, su acondicionamiento, la inyección en los equipos de cromatografía, el análisis e interpretación de los resultados, así como la comunicación de los informes realizados a los responsables de las muestras a analizar. El adjudicatario deberá ser capaz de aplicar diferentes procesos de normalización a los datos obtenidos por espectrometría de masas, haciendo equiparables los diferentes ensayos realizados con todas las muestras analizadas. Es condición indispensable aplicar técnicas de normalización de los datos observados para evitar sesgo intra e inter-ensayos. El adjudicatario deberá entregar, si los responsables del proyecto así lo solicitan, un informe sobre el resultado de estos procesos de normalización y corrección de tendencia, valorando la idoneidad de estas técnicas a los datos del proyecto. Esta posibilidad no supondrá en ningún caso incremento del coste del servicio.

El adjudicatario estará obligado a realizar un estudio de los diferentes supuestos estadísticos necesarios para la obtención de resultados. Será obligatorio la aplicación de pruebas paramétricas y no paramétricas, donde no se cumplan los supuestos necesarios, así como la justificación de dicha aplicación.

La presentación de los datos y resultados debe aportarse de forma que sean fácilmente legibles y amigables para que los responsables del proyecto puedan seguir trabajando con ellos (ficheros Excel, tablas en formato *.csv...). Los datos deben estar disponibles para realizar análisis estadísticos y gráficos por parte de los responsables del proyecto de forma fácil e inmediata y sin restricciones. Si se necesitara algún software específico que no conlleve el uso de licencias restringidas para la visualización o tratamiento de los datos, la empresa deberá proporcionar este software sin comportar gasto adicional del servicio. La seguridad de la información debe quedar garantizada.

Se valorará positivamente la posibilidad de acceso a las instalaciones por parte de un miembro experimentado del IISPV para participar, a modo de auto-usuario, en la preparación de muestras y la adquisición de datos.

El adjudicatario deberá asignar un responsable del servicio a efectos de todas las comunicaciones y requerimientos del IISPV.

4.- Metodología

Si existiera la imposibilidad de tener todas las muestras en fecha posterior a la contratación de los servicios, se avisará al adjudicatario de que las muestras obtenidas se almacenarán a -80°C en microtubos o criotubos hasta que se realice el envío a sus instalaciones.

El envío de las muestras lo realizará el IISPV en condiciones óptimas para asegurar la viabilidad de estas.

El número de muestras sobre el que se solicitarán los servicios contratados en el periodo de ejecución será de hasta 600 muestras de plasma pertenecientes a los distintos grupos de estudio incluidos en el estudio, personas con infección por VIH. En coordinación con la persona responsable del proyecto del IISPV, el adjudicatario será responsable de (i) recibir las muestras biológicas, (ii) procesar las mismas en el equipamiento designado, (iii) obtener las separaciones analíticas deseadas para posteriormente (iv) transmitir los resultados a los responsables de proyecto y (v) garantizar la calidad del servicio.

El adjudicatario entregará un informe del proyecto, que será remitido al responsable del proyecto del IISPV en formato electrónico.

El responsable del proyecto podrá solicitar cuantas aclaraciones consideren oportunas con respecto a dichos informes al responsable asignado por parte del adjudicatario, de forma presencial en las instalaciones del IISPV, u otro medio de comunicación que considere oportuno, durante 3 meses desde la entrega total de resultados. Esta posibilidad no supondrá en ningún caso incremento del coste del servicio.

5.-Detalle del Trabajo a realizar

Se obtendrá el perfil concreto de acilcarnitinas con relación al proyecto de investigación PI19/01337, lo que permitirá establecer si, mediante este perfil, es posible o no separar entre los distintos grupos de muestras en el posterior tratamiento estadístico de los datos. Una vez que los datos estén normalizados se reducirá la dimensionalidad del conjunto de datos para facilitar la visualización de cualquier agrupamiento metabólico de las muestras. Esto se llevará a cabo mediante análisis multi-variante de los datos, incluyendo análisis no supervisado de componentes principales (PCA). Se considerarán igualmente métodos supervisados de análisis discriminatorio, como Partial Least Square Discriminant Analysis (PLS-DA) y Ortogonal Partial Least Square Discriminant Analysis (OPLS-DA) o similares.

Además del análisis uni- o multi-variante, se realizará un análisis descriptivo calculando distintos parámetros estadísticos:

- Por grupo de muestras: media aritmética, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y los coeficientes de variación, test de normalidad o equivalente.
- Comparaciones entre los grupos de muestras: tasa de cambio, test de Student o test de Wilcoxon, test de Mann-Whitney o test de Kruskal-Wallis, heatmaps, correlaciones, volcano-plots, confusion matrix, regresiones logísticas o curvas ROC asociadas a cada metabolito.

Se presentará un informe final que constará de, al menos:

1. Un documento (Word) en el que se explicará la metodología empleada y los resultados más relevantes encontrados.
2. Una hoja de cálculo (Excel) con todos los resultados de la estadística realizada y acordadas.
3. Un apéndice que contenga toda la información de los metabolitos identificados y cuantificados (ya sea cualitativa o cuantitativamente) y los parámetros estadísticos de diagnóstico utilizados. En todos los casos, se debe aplicar un filtro de frecuencia y sólo aquellos metabolitos y/o aminoácidos que se puedan cuantificar en más del 70-80% de las muestras, en al menos uno de los grupos experimentales, se deben considerar para otros fines estadísticos que considere el IISPV.

4. Los informes podrán estar redactados en castellano, catalán y/o inglés. Sólo se admitirá otro idioma si lo solicita el IISPV o el adjudicatario y se autoriza expresamente.

5. Cualquier empresario que presente propuesta, se presume que ofrece el servicio íntegro explicado en el PPT, sin limitaciones posteriores al acceso y tratamiento de los datos derivados del servicio. A nivel enunciativo no limitativo, no se podrá cobrar al IISPV con posterioridad a la adjudicación importe alguno por licencias, accesos, informes, etc... derivados del análisis de las muestras objeto de contratación.

6.- Plazo de vigencia del servicio

El plazo de realización del servicio por parte del adjudicatario no podrá exceder el **25 de junio de 2024**, a contar desde la recepción de las muestras. Este plazo incluirá todos los servicios necesarios para la realización completa de las tareas definidas en este PPT, que incluyen de forma enunciativa y no limitativa, extracciones, obtención del perfil, tratamiento estadístico, análisis de datos e informe final.