

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARTICULARES (PPT) PARA LA CONTRATACIÓN DEL SERVICIO DE CONSTRUCCIÓN DE LIBRERÍAS Y SECUENCIACIÓN WES Y RNASEQ, PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MELCAYA 101096667, FINANCIADO POR LA COMISIÓN EUROPEA A TRAVÉS DEL PROGRAMA HORIZON EUROPE (HORIZON-MISS-2021-CANCER-02-03) Y EL PROYECTO FORT23/00002 DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (ISCI3), PARA LA FUNDACIÓ DE RECERCA CLÍNIC BARCELONA – INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (FRCB-IDIBAPS).

Funded by the European Union through the Horizon Europe research and innovation programme under grant agreement No 101096667, project MELCAYA (Novel Health Care Strategies for Melanoma in Children, Adolescents and Young Adults)”.

Proyecto FORT23/00002, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCI3) a través del "Programa FORTALECE del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades"

EXP. F24.038CH

1. Idoneidad, objeto del contrato, necesidades a cubrir y objetivos del contrato

Idoneidad

La contratación es necesaria para el cumplimiento y realización de los fines de la Fundació de Recerca Clínic Barcelona - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), dado que sus objetivos fundacionales son el desarrollo, la promoción, la gestión y la difusión de la investigación e innovación en el ámbito de las ciencias biomédicas, especialmente orientada a la actividad de investigación básica, traslacional y clínica en el seno del Consorcio Hospital Clínic de Barcelona y en todos los ámbitos donde el Hospital despliegue su actividad bien por sí mismo o junto con otras entidades, también en todo lo que hace referencia a la UB; siendo sus finalidades: (i) el Contribuir desde la investigación e innovación, al desarrollo de soluciones para la mejora de la salud en las diversas especialidades de las ciencias de la salud; (ii) Generar conocimiento científico; y (iii) Transmitir a la sociedad los avances científicos y valorizarlos. El hecho de que el contrato tenga como objetivo aportar recursos necesarios para el desarrollo de un proyecto de investigación, motiva su necesidad e idoneidad.

Objeto del contrato o necesidad a cubrir

El presente pliego tiene por objeto establecer las prescripciones técnicas particulares que regirán la prestación de los servicios detallados a continuación:

- Sublote 1: Construcción de librerías y secuenciación del exoma completo (WES).

- Sublote 2: Construcción de librerías y secuenciación del transcriptoma completo (RNA-seq).

Los casos que analizar incluirán, o bien muestras de DNA germinal extraído de tejidos sanos (controles) fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE), sangre o saliva, o bien muestras de DNA y/o RNA extraído de bloques de tumores y nevus congénitos gigantes (L/GCMN) FFPE de pacientes. El número aproximado de muestras a secuenciar será de:

- Whole Exome Sequencing (WES): 350 muestras de tejido sano y 400 muestras de tejido tumoral.
- RNA sequencing (RNAseq): 500 muestras.

Estas muestras provendrán de dos fuentes: por un lado, de la Colección de la Unidad de Melanoma, registrada en el Biobanco del FRCB-IDIBAPS, en el Registro Nacional de Biobancos (Código ISCIII C.0000334) y revisadas por el servicio de anatomía patológica del Hospital Clínic de Barcelona. Por otro, se obtendrán casos provenientes de diferentes entidades colaboradoras dentro del proyecto europeo *Novel health care strategies for melanoma in children, adolescents and young adults* (MELCAYA) y otras terceras instituciones participantes. Estas muestras serán revisadas por un panel internacional de patólogos expertos y procesadas en la Universidad de Florencia (UNIFI) siguiendo técnicas de corte estandarizadas.

Finalidades y objetivos que alcanzar

Los servicios prestados mediante esta contratación resultan imprescindibles para completar los objetivos científicos de varios paquetes de trabajo dentro del proyecto europeo MELCAYA y el programa FORTALECE, concretamente los siguientes:

- Realización de estudios moleculares de genética germinal en niños, adolescentes y adultos jóvenes (CAYA) con melanoma o nevus congénitos gigantes (L/GCMN) para estudiar el papel de los genes de susceptibilidad establecidos en pacientes adultos y otras variedades de menor importancia. Esta información se combinará con datos epidemiológicos e información sobre el exposoma (radiación solar, contaminación, etc.) con el fin de establecer marcadores indicadores del riesgo de melanoma en esta población (CAYA).
- Identificación de los perfiles moleculares de progresión de nevus congénitos gigantes benignos y otras lesiones intermedias a melanoma. El objetivo es realizar un análisis de secuenciación para entender cuáles son los fragmentos de ADN (variantes, SNPs, CNV...) que juegan un papel en estos cambios. Además, se busca intentar identificar mutaciones somáticas y establecer factores pronósticos de L/GCMN en términos de estabilidad tumoral, crecimiento, etc. Toda esta información permitirá desarrollar nuevas dianas terapéuticas para tratar la enfermedad.



- Desarrollar y mejorar los estándares y taxonomía del melanoma a nivel internacional y creación de una plataforma digital de segunda opinión clínica a nivel europeo. Esto incluye la reevaluación de casos por un panel de patólogos expertos, desarrollo de procedimientos estándar de procesado y control de calidad de los tejidos y evaluación integral de las variantes somáticas, de transcripción y de metilación del ADN. La integración de datos genómicos y clínicos permitirá identificar posibles dianas terapéuticas y apoyar la toma de decisiones en la clínica.

2. Requerimientos técnicos generales obligatorios de la prestación y o rendimiento o exigencias funcionales de la prestación

La empresa contratista dispondrá de los medios técnicos, materiales cualitativos y personales suficientes para desarrollar las tareas objeto de este contrato.

La prestación regulada en el presente pliego deberá ajustarse, al menos, a los siguientes requisitos técnicos, sin perjuicio de los parámetros a valorar mediante los criterios de adjudicación establecidos:

2.1 Plazo de entrega de la prestación

El tiempo de entrega de los resultados será de máximo 4 semanas desde que se supere el control de calidad hasta la entrega de los resultados en formato de ficheros FASTQ.

El plazo máximo para la realización del control de calidad será de 10 días desde que la empresa contratista reciba las muestras. Se realizará un reemplazo gratuito de aquellas muestras que no pasen el control de calidad.

2.2 Condiciones mínimas exigibles sobre la calidad de la prestación

Para Whole Exome Sequencing (WES):

- Control de calidad de las librerías: cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad (Bioanalyzer + qPCR).
- Instrumento de secuenciación: NovaSeq 6000 (Illumina) o superior.
- Longitud de lectura: 2x150pb o superior.
- Cobertura/profundidad: al menos el 95-98% de las regiones exónicas cubiertas con una profundidad mínima de 200x de profundidad de secuenciación para tejidos tumorales (se valorará positivamente las propuestas con más cobertura/profundidad) y mínima de 150x para los tejidos sanos (germinales).
- Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp.



- Análisis bioinformático: se entregarán los archivos BAM/CRAM (alineamiento de los “.fastq” contra el genoma humano de referencia) y se realizará la identificación y anotación de variantes del tipo SNVs, InDels, CNVs y SVs (archivos gVCF/VCF/tabla). También se realizará un análisis más exhaustivo que consiste en el filtrado según lista de genes de diferentes bases de datos, estudio de la frecuencia alélica poblacional, etc. Los análisis deberán incluir los datos tanto pareados (tumor vs germinal) como de muestras tumorales únicamente. Se estará disponible para cualquier duda que pueda tener el equipo investigador en relación con los resultados.
- La concentración mínima de DNA debe estar entre 50-500 ng (5-10 ng/μl) y, en caso de ser necesario, deberá realizarse la amplificación de las muestras por PCR.

Para stranded mRNA-seq (RNA-seq):

- Control de calidad de las muestras: cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad (Bioanalyzer + qPCR).
- Instrumento: NovaSeq 6000 (Illumina) o superior.
- Longitud de lectura: 2x150pb.
- Lecturas emparejadas (paired-end reads): mínimo de 50 M PE reads.
- Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp.
- Análisis bioinformático: se entregarán los archivos BAM/CRAM (alineamiento de los “.fastq” contra el genoma humano de referencia) y se realizará la cuantificación de genes y/o isoformas. También se realizará un análisis exhaustivo que consiste en un estudio de la expresión génica que evalúe las diferencias de expresión entre diferentes grupos estudiados. Se estará disponible para cualquier duda que pueda tener el equipo investigador en relación con los resultados.
- La concentración mínima de RNA debe ser mínima entre un rango de 500-1000 ng (50 -200 ng/μl).

Para cada paciente, se podrá secuenciar el exoma germinal y de forma simultánea el exoma tumoral y transcriptoma, de uno o más tumores/nevus del mismo paciente. Por tanto, es imprescindible que las tres técnicas previstas en la oferta sean adjudicadas a la misma empresa contratista para posibilitar que el análisis conjunto de las muestras sea óptimo y no se desperdicien, ya que estas son escasas, muy preciadas y han de ser analizadas bajo los mismos parámetros de una forma homogénea y, consecuentemente, la licitación consta de un único lote, dividido en dos sublotes.

Respecto a la calidad de los resultados o del servicio, se deberá cumplir con los parámetros establecidos en la descripción de cada una de las técnicas (sin considerar el efecto de la calidad de las muestras de origen en el resultado de los servicios contratados). Estos datos han de ser facilitarse en formato válido y accesible, garantizando la protección de los datos enviados.

2.3 Tiempo máximo de realización del transporte de muestras.

El ARN y el ADN son biomoléculas altamente sensibles cuya integridad puede verse comprometida por la exposición a temperaturas no controladas, especialmente el ARN, que es susceptible a la degradación mediada por ribonucleasas. Estudios han demostrado que incluso variaciones mínimas de temperatura pueden resultar en pérdida de calidad, lo que afecta directamente la precisión de las técnicas moleculares como NGS. El transporte en frío (hielo seco, -78,5 °C) es el método reconocido internacionalmente para preservar la calidad del material genético y asegurar su estabilidad desde el centro de origen hasta el laboratorio de análisis.

Por este motivo, el tiempo de transporte de las muestras desde las instalaciones de la FRCB-IDIBAPS, situadas el c/Rosselló 149, 08036, Barcelona, hasta las instalaciones donde se realice la secuenciación debe ser de **máximo 6 horas**, desde la recepción de las muestras por el transportista hasta las instalaciones donde se realizará el servicio. Esto responde a dos necesidades científicas fundamentales:

- Estabilidad térmica: El hielo seco garantiza temperaturas óptimas para preservar las muestras, pero su efectividad está condicionada al tiempo y las condiciones del transporte. Más allá de este periodo, pueden ocurrir fluctuaciones térmicas que comprometan la calidad de las muestras (Chheda et al., 2024). Reducir el tiempo de transporte elimina la necesidad de recambios o manipulaciones adicionales que podrían introducir riesgos de contaminación o variación térmica.
- Garantía de reproducibilidad internacional: Dado que las muestras serán analizadas dentro de un consorcio internacional y sus resultados serán comparados y compartidos en repositorios europeos, es imperativo que el proceso de manejo cumpla con estándares homogéneos y reproducibles. La variación en los tiempos de transporte podría introducir sesgos en los datos, afectando la validez de los análisis multicéntricos.

Asimismo, el proyecto exige la alineación con estándares internacionales establecidos para el manejo y análisis de muestras genéticas, como los descritos por la Organización Europea de Biobancos y Recursos Biomoleculares (BBMRI-ERIC) y otras entidades reguladoras. Estas directrices enfatizan la importancia de minimizar los tiempos de transporte y garantizar condiciones controladas de temperatura para preservar la calidad del material genético destinado a estudios moleculares de alta

precisión como NGS (ISBER Best Practices, 2008). Además, hay que tener en cuenta que los proyectos de investigación a los que se adscribe el servicio se centran en una enfermedad rara como el melanoma pediátrico, con un enfoque en la generación de datos que serán la base de investigaciones futuras a nivel europeo e internacional. La calidad de las muestras es fundamental no solo para garantizar la validez de los resultados actuales, sino también para que los datos puedan ser utilizados en estudios secundarios, cargados en repositorios europeos, y sirvan como referencia para políticas de manejo de enfermedades raras.

3. Actividades y funciones de la empresa contratista

Las funciones que debe asumir la empresa contratista son las siguientes:

- Informar a FRCB-IDIBAPS sobre cómo se debe realizar el envío de las muestras y de las exigencias de calidad de estas. El sistema de transporte de las muestras deberá ser seguro y deberá garantizar las características e integridad de las mismas.
- Realizar un control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad), enviar a FRCB-IDIBAPS los resultados para que decida qué muestras deben secuenciarse y solicitar el reemplazo gratuito de aquellas que no pasen el control de calidad.
- Informar a FRCB-IDIBAPS de la conveniencia de la devolución de las muestras remanentes o no utilizadas. En caso de ser necesario, devolver la muestra sobrante en un plazo máximo de 2 semanas.
- Establecer los procesos de codificación de las muestras enviadas para facilitar la trazabilidad e informar y garantizar el cumplimiento de las normativas de confidencialidad de datos.
- Preparación de librerías de DNA para el estudio del WES a partir del DNA de las muestras enviadas.
- Preparación de librerías de RNA para el estudio del transcriptoma completo del RNA de las muestras enviadas.
- Secuenciación del exoma completo (WES) y transcriptoma completo (RNA-seq) utilizando el instrumento NovaSeq 6000 de Illumina o superior.
- Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp, en formato seguro y en el plazo máximo indicado en este pliego.



Funded by
the European Union



- Alineamiento de las secuencias obtenidas con las versiones del Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37) y 38 (GRCh38) y los análisis iniciales de llamada de variantes y CNV (para los exomas) y cuantificación de transcriptomas (RNAseq).

La ausencia de alguna de estas características será motivo de exclusión del licitador o de resolución del contrato con aplicación de penalidades en el supuesto de que su ausencia se detecte una vez formalizado el contrato.

4. Formas de seguimiento y control de la ejecución de las condiciones

El órgano de contratación designará a una persona que asumirá el control y la coordinación de la ejecución contractual con la empresa contratista a fin de tratar directamente las cuestiones relacionadas con el desarrollo normal de las tareas indicadas en este pliego.

La empresa contratista debe designar a una persona responsable a quien encargar la gestión de la ejecución del contrato y que deberá garantizar la calidad de la prestación objeto de este pliego, tratando directamente las cuestiones relacionadas con el desarrollo normal de las tareas indicadas con la persona interlocutora designada por el órgano de contratación.

Las personas referidas anteriormente se podrán reunir, a instancia de la FRCB-IDIBAPS, con una periodicidad mínima de 6 meses para supervisar, controlar y tratar cualquier aspecto vinculado con el desarrollo del contrato, a fin de asegurar que el mismo se está ejecutado conforme a lo establecido en el presente pliego. Esta persona de la empresa proveedora deberá poder expresarse en catalán, castellano o inglés.

A los efectos anteriores, se evaluará el seguimiento y control del cumplimiento de cada requerimiento técnico de la siguiente manera:

- Todos los servicios ofrecidos deberán cumplir con los requerimientos técnicos y de calidad expresamente exigidos por la normativa nacional e internacional.
- El inicio de la prestación del servicio tendrá lugar una vez formalizado el contrato y finalizará el 30/11/2026 (excluyendo posible modificación del plazo de ejecución).
- El servicio debe quedar garantizado de forma que los posibles errores técnicos producidos durante la obtención de resultados serán subsanados por parte del proveedor sin coste adicional, pudiendo el investigador principal no autorizar el pago de las facturas en dicho caso.
- La empresa contratista, en relación con los datos personales a los que tenga acceso con ocasión del contrato, se obliga al cumplimiento de todo aquello que establece la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos



Funded by
the European Union



digitales, a la normativa de desarrollo y a lo que establece el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo referente al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE, y deberá firmar el contrato de encargado de tratamiento que le proporcione FRCB-IDIBAPS.

- La transferencia de datos y resultados deberá garantizar las normas de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, para lo cual el adjudicatario se obliga a disponer de un sistema de comunicaciones online que asegure la confidencialidad de estos. La transmisión de datos de carácter personal a través de redes públicas o redes inalámbricas de comunicaciones electrónicas se realizará cifrando dichos datos o bien utilizando cualquier otro mecanismo que garantice que la información no sea inteligible ni manipulada por terceros.
- La documentación y la información que se desprenda o a la cual se tanga acceso con ocasión de la ejecución de las prestaciones objeto de este contrato y que corresponde a la entidad contratante responsable del tratamiento de datos personales, tiene carácter confidencial y no podrá ser objeto de reproducción total o parcial por ningún medio o soporte. Por tanto, no se podrá hacer ni tratamiento ni edición informática, ni transmisión a terceros fuera del estricto ámbito de la ejecución directa del contrato.

En cuanto a la protección de datos de carácter personal se estará a lo dispuesto en el Reglamento Europeo de Protección de datos personales indicado con anterioridad.

5. Documentación técnica que aportar por las empresas licitadoras

Las especificaciones técnicas propuestas por la empresa licitadora en su oferta se convertirán en condiciones de obligado cumplimiento a lo largo de la ejecución del contrato si ésta se convierte en la adjudicataria.

Con el fin de acreditar el cumplimiento de cada especificación técnica exigida en este pliego, la empresa licitadora deberá aportar y acreditar el cumplimiento de los aspectos técnicos de su propuesta, mediante la aportación de la siguiente documentación:

- Memoria técnica del servicio ofrecido, con indicación de los procesos, calidad.
- Indicación del equipamiento que se adscribirá a la ejecución del contrato.
- Indicación del equipo humano adscrito a la ejecución del contrato.
- Indicación de los plazos de ejecución (control de calidad, procesamiento y secuenciación de la muestra, envío de resultados a la FRCB-IDIBAPS).

- Declaración responsable de conformidad con el Anexo 1 del presente Pliego.

6. Derechos de las partes

Más allá de los derechos y obligaciones para las partes, establecidos en el PCAP, la prestación del servicio no generará ningún derecho para el adjudicatario en relación con la propiedad intelectual de los resultados científicos que genere la ejecución del contrato. FRCB-IDIBAPS será el titular de los derechos de propiedad intelectual de cualquier dato o información que se genere como consecuencia del servicio.

Cualquier mención por el adjudicatario de la marca FRCB-IDIBAPS deberá disponer previamente de consentimiento formal por parte de FRCB-IDIBAPS.

ANEXO 1 PPT - DECLARACIÓN RESPONSABLE ACREDITATIVA DE LOS REQUERIMIENTOS TÉCNICOS ESENCIALES ESTABLECIDOS EN EL PPT

F24.038CH

El/la Sr. Sra. _____, con NIF núm. _____, como representante legal de la empresa _____, con residencia en _____, calle _____, núm. _____,

DECLARA,

Que conoce y cumple estrictamente las condiciones y requisitos esenciales que se exigen en el Pliego de Prescripciones Técnicas (PPT), para poder participar en el procedimiento de adjudicación del contrato de “ _____”, y que se compromete a ejecutarlo con estricta sujeción a los requisitos y condiciones estipuladas en los pliegos y en la oferta presentada.

Y para que así conste, firmo esta declaración responsable _____, a _____ de _____ de 2024.

Nombre y firma del representante legal