

## PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS

EXP.NÚM. IISPV2025-18

### **DESCRIPCIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LA CONTRATACIÓN DEL SERVICIO DE ANÁLISIS GENÓMICOS MEDIANTE UN MICROARRAY DE GENOTIPADO MASIVO DE ALTA DENSIDAD, PARA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, SUBVENCIONADO POR EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (ISCIII) Y COFINANCIADO POR LA UNIÓN EUROPEA**

#### **1.- Objeto del contrato y objetivos del servicio**

El presente pliego tiene por objeto establecer las prescripciones técnicas que regirán la contratación del servicio de análisis genómicos de muestras de DNA humano en el contexto del proyecto PI21/00612 *"Papel de la genética en el incremento de peso asociado a la esquizofrenia"*, subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por la Unión Europea.

El servicio consiste en el servicio de **Genotipado mediante un microarray de genotipado masivo de alta densidad** para el análisis de variantes genéticas comunes, tipo *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), de 120 muestras de DNA obtenidas de sujetos con un primer episodio psicótico.

El **objetivo del servicio** será **generar datos genómicos de alta calidad que permitan identificar variantes genéticas comunes mediante un análisis bioinformático estandarizado, contribuyendo así al avance en la comprensión de los factores etiológicos asociados a la psicosis.**

Toda la información derivada del servicio será propiedad del IISPV. El licitador facilitará sin coste adicional alguno cualquier clave o contraseña necesaria para el acceso a los datos y el uso de estos.

#### **2.- Introducción**

Los trastornos psicóticos tienen una base genética compleja, influenciada por una combinación de variantes comunes de pequeño efecto y mutaciones raras con un mayor impacto funcional. Por tanto, el análisis conjunto de estas variantes mediante tecnologías adecuadas permite una caracterización más completa y robusta de los factores de riesgo genéticos.

La necesidad del presente contrato se plantea en el contexto del proyecto de investigación PI21/00612, cuyo objetivo es caracterizar el perfil genético de 120 sujetos con un primer episodio psicótico. Para ello se requiere obtener información sobre variantes comunes con el genotipado de todo el genoma mediante microarrays de alta densidad. Dado el volumen y la complejidad de los procedimientos técnicos implicados, se requiere la externalización del servicio a una empresa especializada con capacidades contrastadas en ambas tecnologías.

El genotipado mediante el microarray permite detectar de forma eficiente y reproducible cientos de miles de variantes comunes distribuidas por todo el genoma. Este tipo de plataforma es ideal para estudios de asociación genómica (GWAS), al permitir evaluar componentes poligénicos del riesgo y generar una gran cantidad de datos que pueden ser utilizados en múltiples análisis posteriores, incluidos estudios de predicción del riesgo genético.

Siguiendo el planteamiento del estudio, se precisa que el servicio de genotipado se realice en un periodo máximo de 6 meses, generando datos genómicos de alta calidad a partir de muestras de DNA humano. La empresa adjudicataria deberá garantizar la calidad en todas las fases de trabajo: control de calidad de las muestras, preparación y procesamiento técnico, análisis bioinformático de los datos y entrega de resultados en formatos estandarizados.

### 3.-Requisitos del servicio

El responsable del contrato deberá poseer un título de doctor o una categoría profesional equivalente, y demostrar experiencia contrastada en técnicas de genotipado mediante publicaciones en revistas científicas indexadas en calidad de primer autor o autor de correspondencia. Se dispondrá de una plataforma técnica robusta que garantice la calidad y reproducibilidad de los resultados, así como de personal técnico especializado capaz de mantener una interlocución eficaz con el equipo investigador del IISPV.

La empresa adjudicataria deberá contar con tecnología adecuada para llevar a cabo el servicio:

- **Genotipado mediante un microarray de genotipado masivo de alta densidad**
  - Recepción y control de calidad del DNA mediante electroforesis en gel y espectrofotometría.
  - Genotipado con una tecnología de microarrays de alta densidad que sea ampliamente utilizada en estudios de asociación genómica y que incluya más de 650.000 marcadores genéticos, siguiendo el protocolo estándar de amplificación, fragmentación, hibridación, extensión y escaneo.
  - Análisis de datos con un software especializado de análisis genotípico para la generación de archivos IDAT y cálculo de *call rate* ( $\geq 98\%$ ). Así como entrega de los archivos binarios .bed.

Se deberán aplicar protocolos validados para todas las fases del proceso, así como herramientas y metodologías reconocidas internacionalmente en el ámbito genómico.

### 4.- Metodología

Las muestras de DNA serán entregadas al adjudicatario en un lote, en tubos identificados, previamente extraídas y cuantificadas.

El adjudicatario asumirá los costes de envío de las muestras biológicas y se encargará de la recepción, verificación y procesamiento de las muestras, aplicando procedimientos de control de calidad específicos.

Para el servicio, el adjudicatario procederá a:

- Evaluar la calidad del material genético recibido mediante espectrofotometría y electroforesis en gel
- Realizar la amplificación, fragmentación, precipitación y resuspensión del DNA para la posterior hibridación del DNA fragmentado sobre los microarrays de genotipado.

- Completar el proceso de genotipado con lavado, extensión, tinción y escaneado con un láser de alta resolución.
- Procesar los datos obtenidos con software específico que permita parámetros de calidad como el *call rate* y los *gencall scores*.
- Entregar los resultados a los investigadores responsables en los plazos acordados.

Cualquier incidencia técnica que afecte al desarrollo del servicio deberá ser comunicada formalmente al responsable del proyecto en el IISPV.

### 5.-Detalle del Trabajo a realizar

El trabajo incluye el envío de las muestras biológicas y la ejecución completa del flujo experimental y analítico necesario para obtener datos genómicos de alta calidad a partir de muestras de DNA humano. Para cumplir con los objetivos del presente contrato el adjudicatario deberá disponer de una infraestructura técnica consolidada y personal cualificado para desarrollar todas las fases del servicio de genotipado y secuenciación masiva y análisis posterior.

#### Genotipado mediante un microarray de genotipado masivo de alta densidad

Será precisa la comprobación de la calidad del DNA mediante electroforesis en gel para comprobar su integridad y la ausencia de degradación, así como mediante espectrofotometría para evaluar su pureza. Estas comprobaciones son esenciales para asegurar que el material genético es apto para el proceso de genotipado y que no existen contaminantes que puedan interferir en la hibridación de los arrays.

Una vez validada la calidad de las muestras, el DNA se amplificará y se procederá a su fragmentación enzimática, precipitación y resuspensión, preparándolo para la hibridación sobre los beadchips del microarray siguiendo el protocolo estándar. El microarray deberá ser de alta densidad, y contener más de 654.000 marcadores repartidos por todo el genoma. El panel de marcadores genético deberá incluir más de 370.000 SNPs comunes, 100.000 SNPs de baja frecuencia y aproximadamente 69.000 SNPs raros, e incorporar 10.000 INDELs, y más de 1.000 marcadores mitocondriales. Esta diversidad y amplitud de cobertura es imprescindible para capturar el componente poligénico del riesgo asociado a los trastornos psicóticos. Además, el array debe de estar optimizado para una amplia representación poblacional y para estudios posteriores de imputación genómica de alta calidad. Además deberá contar con protocolos validados internacionalmente para el procesamiento automatizado de muestras, hibridación, detección y análisis de resultados, todo ello con el fin de incrementar la utilidad de los datos para estudios a gran escala y su integración con bases de datos de referencia globales.

Después del lavado, extensión y tinción, el array se escaneará utilizando un sistema automatizado de escaneo por láser de alta resolución. Este sistema debe de permitir una lectura precisa de las señales fluorescentes emitidas por cada marcador del chip.

Los datos obtenidos serán analizados mediante un software especializado de análisis genotípico que permita generar los archivos en formato estándar y calcular métricas de calidad como el *call rate* (que

deberá ser igual o superior al 98%) y los *gencall scores*, asegurando así la fiabilidad de los genotipos obtenidos.

La entrega de resultados deberá incluir los archivos IDAT generados, los informes de control de calidad por muestra, y un archivo de genotipos con la información procesada de los marcadores analizados (archivo PLINK). Toda la información será entregada mediante transferencia segura cifrada. Los informes generados podrán estar redactados en castellano o inglés. No se admitirán cargos adicionales por licencias, informes, acceso o descarga de los datos derivados del servicio.

El adjudicatario deberá contar con un equipo técnico profesional con experiencia en tecnologías de microarrays y análisis de datos genómicos. El equipo deberá incluir personal con formación especializada y experiencia acreditada. El adjudicatario deberá garantizar también la comunicación de incidencias y seguimiento del proyecto durante toda su ejecución.

#### **6.- Plazo de vigencia del servicio**

El plazo de realización del servicio por parte del adjudicatario será de 6 meses a partir de la fecha de formalización del contrato o la que figure en este. Este periodo incluye todas las etapas del proceso: desde la recepción y control de calidad de las muestras de DNA, pasando por la secuenciación y análisis bioinformático, y hasta la entrega final de los resultados.

Cualquier modificación en el calendario deberá ser acordada entre el adjudicatario y el equipo investigador, sin que ello suponga una ampliación automática del plazo ni un incremento del coste.