

PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES PER A LA CONTRACTACIÓ DEL SERVEI DE REPROGRAMACIÓ D'IPSCs I LA SEVA DIFERENCIACIÓ A NEURONES GLUTAMATÈRGiques I GABAÈRGiques PER AL PROJECTE DE RECERCA FIS PI24/00929 FINANÇAT PER L'ISCIII PER A LA FRCB-IDIBAPS

TÍTOL DEL PROJECTE: Apoptosi i la seva modulació farmacològica en primers episodis d'esquizofrènia: un estudi de cultius primaris i neurones derivades d'iPSCs de pacients i en un model animal de ketamina postnatal

Projecte PI24/00929, finançat per l'Institut de Salut Carles III (ISCIII) i cofinançat per la Unió Europea

EXPEDIENT: F25.062CN

1. CONTEXT I IDONEÏTAT DEL CONTRACTE

La Fundació de Recerca Clínic Barcelona – Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), és una Fundació destinada a la recerca biomèdica, els objectius fundacionals de la qual són el desenvolupament, la promoció, la gestió i la difusió de la recerca i innovació en l'àmbit de les ciències biomèdiques, especialment orientada a l'activitat de recerca bàsica, translacional i clínica en el si del Campus Hospital Clínic de Barcelona i en tots els àmbits on l'Hospital de Barcelona (UB); sent les seves finalitats: (i) el Contribuir des de la recerca i innovació, al desenvolupament de solucions per a la millora de la salut en les diverses especialitats de les ciències de la salut; (ii) Generar coneixement científic; i (iii) Transmetre a la societat els avenços científics i valoritzar-los.

En els últims anys FRCB-IDIBAPS ha desenvolupat teràpies avançades per a la millora de la salut de les persones per a les quals necessita l'adquisició del servei objecte d'adquisició.

El laboratori de Recerca Bàsica i Translacional per a l'estudi de l'Esquizofrènia de FRCB-IDIBAPS s'alinea amb aquests propòsits en la recerca de nous avenços en investigació amb l'objectiu últim de millorar la qualitat de vida dels pacients amb esquizofrènia.

2. OBJECTE DEL CONTRACTE

El present document té per objecte la contractació del servei de reprogramació de cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPSCs) i la seva diferenciació en diferents tipus neuronals, com neurones glutamatèrgiques i GABAèrgiques a partir de cultius primaris de fibroblasts procedents de punch biòpsia de pell de pacients amb esquizofrènia i controls sans, en el marc del projecte d'investigació PI24/00929 de la FRCB- IDIBAPS.

3. DESCRIPCIÓ DEL SERVEI REQUERIT. DESCRIPCIÓ DE L' ACTIVITAT:

El proveïdor adjudicatari haurà de realitzar els serveis següents:

- **1: Reprogramació d'iPSCs** a partir de **12 línies de fibroblasts** (6 de pacients naïve amb diagnòstic establert d'esquizofrènia i 6 de controls sans). Es seleccionaran dos clons independents de cada línia d'iPSCs produïda. S'entregaran tres vials de cada colònia seleccionada (3 vials x 2 colònies x 12 línies = 72 vials d'iPSCs)
- **2: Caracterització** de les colònies d'iPSCs generades a través de **(1) l'anàlisi d'expressió per qPCR** de 5 gens de pluripotència i un gen constitutiu; i **(2) el cariotipatge** de les mateixes colònies per analitzar l'estabilitat cromosòmica. S'haurà d'incloure els controls cel·lulars pertinents en cada anàlisi. Tot plegat, demostrarà l'estat pluripotent de les iPSCs, l'absència d'aberracions genètiques durant la reprogramació o expansió, i així assegurar la confiabilitat i reproductibilitat dels experiments. S'entregaran els informes amb els resultats al finalitzar la caracterització.
- **3: Generació i caracterització de cèl·lules neuroprogenitores.** A partir de la millor línia d'iPSCs generada de cada individu, s'obtingran cèl·lules neuroprogenitores, seguint el protocol d'inducció basat en la inhibició dual de SMAD. Es durà a terme la caracterització d'aquestes cèl·lules neuroprogenitores mitjançant l'anàlisi per qPCR de l'expressió diferencial de gens de pluripotència i gens neuronals (Disminució de l'expressió de OCT4, NANOG i KLF4, així com increment de l'expressió de PAX6, SOX1 i NES). S'entregaran els informes amb els resultats de la caracterització, 3 vials de cada línia de cèl·lules neuroprogenitores (3 vials x 12 línies = 36 vials), així com un vial amb pel·let cel·lular i un vial amb RNA de cada una d'aquestes línies cel·lulars.
- **4: Diferenciació i caracterització de neurones GABAèrgiques i glutamatèrgiques.** A partir de les línies de cèl·lules neuroprogenitores es durà a terme la diferenciació cap a neurones glutamatèrgiques (PMID: 26626326) i GABAèrgiques (PMID: 32065989), Per cada línia de cèl·lula neuroprogenitora es generarà cultius de neurones glutamatèrgiques i cultius de neurones GABAèrgiques, en experiments realitzats per separat. El client indicarà la durada desitjada de la diferenciació, i es recomana un període mínim d'1 setmana i màxim de 3 setmanes, ja que diferenciacions més llargues comporten un increment significatiu de la mort neuronal. En el cas de les neurones glutamatèrgiques, s'utilitzarà la sobreexpressió mitjançant lentivirus de NGN2. Per a l'obtenció de neurones GABAèrgiques, s'induirà la coexpressió d'ASCL1 i DLX2. Es durà a terme la caracterització de les línies neuronals diferenciades a través de l'anàlisi d'expressió gènica per qPCR de marcadors específics d'aquests dos tipus neuronals. S'entregaran els informes amb els resultats de les corresponents caracteritzacions. Per cada línia neuronal glutamatèrgica (N = 12) s'entregarà dos slideFlasks per estudis d'immunohistoquímica, dos vials amb pel·let cel·lular i un vial amb RNA. De la mateixa manera, per cada línia neuronal GABAèrgica (N = 12) s'entregarà dos slideFlask per estudis d'immunohistoquímica, dos vials amb pel·let cel·lular i un vial amb RNA.

4. REQUISITS TÈCNICS I OBLIGACIONS DEL PROVEÏDOR

El proveïdor haurà de:

- Garantir la qualitat i viabilitat de les línies neuronals generades i el seu manteniment al llarg del temps (veure següent apartat).
- Lliurar la documentació sol·licitada i els material biològics generats en els terminis acordats.

L'empresa contractista disposarà dels suficients mitjans tècnics, materials qualitius i personals per desenvolupar les tasques objecte d'aquest contracte.

La prestació regulada en el present plec haurà d'ajustar-se, almenys, als següents requisits tècnics, sens perjudici dels paràmetres a valorar mitjançant els criteris d'adjudicació establerts:

- Els licitadors hauran de presentar l'oferta a la totalitat del servei.
- Disposar de la infraestructura necessària per a la correcta conservació i generació de les mostres biològiques.
- Disposar d'un laboratori de Bioseguretat de Nivell 2 per dur a terme els treballs amb cèl·lules humanes i vectors virals. El laboratori on s'analitzin les mostres haurà de seguir les normes de qualitat. Per tal de certificar que el laboratori manté la traçabilitat tant de mostres com de reactius i compleix amb els protocols normalitzats de treball pertinents.
- Fer entrega de les mostres i resultats abans de la finalització del contracte el 31/12/2027. Segons el previst per l'execució de cada comanda:
 - L'entrega de les comandes 1, 2 i 3 de les iPSCs es realitzarà abans de desembre 2026, febrer 2027 i abril 2027, respectivament.
 - L'entrega de les comandes 1, 2 i 3 de les NPCs es realitzarà abans de febrer 2027, abril 2027 i setembre 2027, respectivament.
 - L'entrega de les comandes 1, 2 i 3 de les neurones glutamatèrgiques i GABAèrgiques es realitzarà abans de novembre 2027.
- Va a càrrec de l'adjudicatari els reactius, materials i equip tècnic necessari per a la correcta realització del servei, així com qualsevol altre be o servei necessari per executar el servei objecte d'adquisició.
- Les quantitats que figuren en el present expedient són merament estimatives en el període que es contracti, podent ser objecte de modificació a l'alça o a la baixa, en funció de les necessitats de FRCB-IDIBAPS.

- Si durant la vigència del contracte, el servei adjudicat patís una evolució tecnològica, millores o substitució en els seus components, aquestes seran realitzades en les mateixes condicions econòmiques del contracte, si no introdueix canvis essencials.

- El responsable del contracte haurà de comptar amb una titulació en Biologia o Ciències Biomèdiques.

- El personal encarregat de la realització del servei haurà de comptar amb una formació de doctorat en Biologia, Ciències Biomèdiques, Genètica o similar, així com amb la formació necessària i una experiència mínima de 3 anys en serveis de reprogramació cel·lular i derivació neuronal per a la realització dels serveis objecte del present contracte.

Mínim exigít de tres experts:

- Doctor/a en Biologia, Ciències Biomèdiques, Genètica o similar amb experiència professional mínima de 3 anys en l'àmbit de reprogramació cel·lular i derivació neuronal.

- Enginyer/a superior de Telecomunicacions o Industrial amb més de 3 anys d'experiència en la gestió d'equips i projectes amb l'objectiu d'assegurar la planificació i seguiment de l'execució del projecte.

- Graduat/a en Biologia o Ciències Biomèdiques amb experiència superior a 3 anys pel control de la qualitat dels resultats.

- El servei ha de quedar garantit de forma que els possibles errors tècnics produïts durant l'obtenció de resultats seran esmenats, per part del contractista, sense cost addicional per a la FRCB-IDIBAPS i en el menor temps possible. L'incompliment d'aquest requisit generarà penalitats per a l'adjudicatari.

- D'acord amb el que estableix l'article 10 de la Llei Orgànica 15/1996, de 13 de Desembre de Protecció de Dades de Caràcter Personal, l'empresa adjudicatària, així com el personal que adscriuï a la prestació del servei, queden obligats a guardar secret respecte aquelles dades personals que conegui per raó de la prestació dels serveis que es contractin i a no comunicar-les a terceres persones, obligacions que subsistiran fins i tot en el cas que finalitzés la seva relació contractual amb la FRCB-IDIBAPS. D'acord amb el que estableix el Reglament (UE) 2016/679 de 27 d'abril relatiu a la protecció de les persones físiques en relació amb el tractament de les seves dades personals informem que en cas que resulti adjudicatari del procediment de licitació, i l'objecte d'aquest concurs impliqui accés a dades personals sota la responsabilitat de la FRCB-IDIBAPS, haurà de signar el contracte d'encarregat de tractament que li proporcioni la FRCB-IDIBAPS.

- La transferència de dades i resultats haurà de garantir les normes de protecció de dades de caràcter personal (Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre), per a la qual cosa l'adjudicatari s'obliga a disposar d'un sistema de comunicacions online que asseguri la confidencialitat d'aquests. La transmissió de dades de caràcter personal a través de xarxes públiques o xarxes sense fil de comunicacions electròniques es realitzarà xifrant aquestes dades o bé utilitzant

qualsevol altre mecanisme que garanteixi que la informació no sigui intel·ligible ni manipulada per tercers.

Quant a la protecció de dades de caràcter personal cal atenir-se al que disposa el Reglament Europeu de Protecció de dades personals indicat amb anterioritat.

5. TRANSPORT DE MOSTRES

Les neurones diferenciades són estructures altament sensibles la integritat de les quals es pot veure compromesa per l'exposició a temperatures no controlades. Fins i tot variacions mínimes de temperatura poden resultar en pèrdua de qualitat, la qual cosa afecta directament la precisió de les tècniques moleculars i posteriors experiments funcionals. El transport en fred (nitrogen líquid, -160 °C) és el mètode reconegut internacionalment per preservar la qualitat del material cel·lular criopreservat (en aquest cas cèl·lules mare i neurones progenitores) i assegurar la seva estabilitat des del centre d'origen fins al laboratori d'anàlisi. En el cas de les neurones gabaèrgiques i glutamatèrgiques diferenciades l'ideal és contemplar el transport immediat entre els diferents centres.

L'empresari que presenti proposta haurà d'assegurar la qualitat del transport i garantir la viabilitat i qualitat de les mostres des que surtin d'IDIBAPS. S'estima que la distància òptima per no comprometre la millor qualitat de les mostres no hauria de superar una hora de trajecte. La pèrdua de qualitat de la mostra durant el transport donarà lloc a les penalitats que s'indiquen al PCAP.

Això respon a necessitats científiques fonamentals:

-Estabilitat tèrmica: El nitrogen líquid garanteix temperatures òptimes per preservar les mostres, però la seva efectivitat en aquest procés està condicionada al temps i les condicions del transport. Més enllà d'aquest període, podrien ocórrer fluctuacions tèrmiques que comprometin la qualitat de les mostres. Reduir el temps de transport elimina la necessitat de recanvis o manipulacions addicionals que podrien introduir riscos de contaminació o variació tèrmica i, en definitiva, acumular errors i variables que interfereixin en el procés experimental.

El transport de les mostres haurà d'estar inclòs en l'oferta.

6. LLIURAMENT I DOCUMENTACIÓ FINAL

En un termini màxim de 3 mesos des del lliurament de l'informe final, l'adjudicatari haurà de lliurar a l'IDIBAPS:

- Totes les línies cel·lulars generades i els materials biològics derivats que s'especifiquen a l'apartat 3 (Línies de fibroblasts sobrants, de les cèl·lules mare reprogramades iPSCs,

de les cèl·lules neuronals progenitores, i els seus pellets cel·lulars i RNA, així com de les neurones glutamatèrgiques i GABAèrgiques fixades, els seus pellets cel·lulars i RNA).

- Informes de caracterització de totes les línies cel·lulars generades.
- Anàlisi de dades.
- Protocols detallats utilitzats amb les referències bibliogràfiques corresponents
- Informe científic final.

7. DOCUMENTACIÓ TÈCNICA QUE APORTAR PER LES EMPRESES LICITADORES

Les especificacions tècniques proposades per l'empresa licitadora en la seva oferta es convertiran en condicions d'obligat compliment al llarg de l'execució del contracte si aquesta esdevé l'adjudicatària.

Per tal d'acreditar el compliment de cada especificació tècnica exigida en aquest plec, l'empresa licitadora haurà d'aportar i acreditar el compliment dels aspectes tècnics de la seva proposta, mitjançant l'aportació de la documentació següent:

- Memòria tècnica del servei ofert, amb indicació dels processos, qualitat.
- Indicació dels terminis d'execució (control de qualitat, processament i seqüenciament de la mostra, enviament de resultats a la FRCB-IDIBAPS).
- Declaració responsable de conformitat amb l'Annex 1 del present Plec.

8. DRETS DE LES PARTS

Més enllà dels drets i obligacions per a les parts, establerts en el PCAP, la prestació del servei no generarà cap dret per a l'adjudicatari en relació amb la propietat intel·lectual dels resultats científics que generi l'execució del contracte. FRCB-IDIBAPS serà el titular dels drets de propietat intel·lectual de qualsevol dada o informació que es generi com a conseqüència del servei. Tota la informació generada serà propietat de la FRCB-IDIBAPS

Qualsevol menció per l'adjudicatari de la marca FRCB-IDIBAPS haurà de disposar prèviament de consentiment formal per part de FRCB-IDIBAPS. L'adjudicatari no podrà divulgar ni utilitzar les dades sense autorització expressa.

Dra. Patricia Gassó
Unitat de Farmacologia



ANNEX 1 PPT

DECLARACIÓ RESPONSABLE ACREDITATIVA DELS REQUERIMENTS TÈCNICS ESSENCIALS ESTABLERTS EN EL PPT

EXP. F25.062CN

El/la Sr. Sra. _____, amb NIF núm. _____, com a representant legal de l'empresa _____, amb residència a _____, carrer _____, núm. _____,

DECLARA,

Que coneix i compleix estrictament les condicions i requisits essencials que s'exigeixen en el Plec de Prescripcions Tècniques (PPT), per poder participar en el procediment d'adjudicació del contracte de " _____ ", i que es compromet a executar-lo amb estricta subjecció als requisits i condicions estipulades en els plecs i en l'oferta presentada.

I perquè així consti, firmo aquesta declaració responsable _____, a _____ de _____ de 202 _____.

Nom i signatura del representant legal