

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS QUE RIGEN LA CONTRATACIÓN DEL SERVICIO DE ANÁLISIS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TECNOLOGÍA DE CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS Y DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS, POR LOTES, PARA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, ACTUACIÓN CNS2024-154379 FINANCIADA POR MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES (MICIU)/AGENCIA ESTATAL DE INVESTIGACIÓN (AEI)/10.13039/501100011033

Exp. Núm. IISPV2026-08

DESCRIPCIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL SERVICIO DE ANÁLISIS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TECNOLOGÍA DE CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS Y DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS, POR LOTES, PARA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, ACTUACIÓN CNS2024-154379 FINANCIADA POR MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES (MICIU)/AGENCIA ESTATAL DE INVESTIGACIÓN (AEI)/10.13039/501100011033

1.- Objeto del contrato y objetivos del servicio

El presente contrato tiene por objeto establecer los términos para la prestación de servicios, como autousuario, de análisis mediante instrumentación e instalaciones orientados a la determinación del exposoma químico prenatal en muestras biológicas humanas.

El servicio se estructura en dos lotes:

- **LOTE 1: SERVICIO DE ANÁLISIS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS (LC-MS)**

El presente contrato tiene por objeto establecer las condiciones técnicas para la prestación del servicio de análisis de muestras biológicas mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) en modalidad de autousuario, en el marco del proyecto PRENATAL, financiado por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) – Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU).

Toda la información, datos y resultados derivados del servicio serán propiedad íntegra del IISPV, sin limitaciones de uso, y el adjudicatario facilitará gratuitamente cualquier clave, acceso o soporte necesario para la explotación de los datos generados.

- **LOTE 2: SERVICIO DE ANÁLISIS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC-MS)**

El presente contrato tiene por objeto establecer las condiciones técnicas para la prestación del servicio de análisis de muestras biológicas mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) en modalidad de autousuario, en el marco del proyecto PRENATAL, financiado por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) – Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU).

Toda la información, datos y resultados derivados del servicio serán propiedad íntegra del IISPV, sin limitaciones de uso, y el adjudicatario facilitará gratuitamente cualquier clave, acceso o soporte necesario para la explotación de los datos generados.

En caso de que en el presente pliego no se haga referencia expresa a un lote determinado, en todo caso se entenderá aplicable a ambos lotes.

Aplicable a ambos lotes: En el contexto del proyecto CNS2024-154379 *“PRENATAL: Nuevos Métodos de Analíticos y de Biomonitorización para Caracterizar el Exposoma Químico Prenatal”*, financiado por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) – Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU). El objetivo principal del proyecto PRENATAL es desarrollar métodos innovadores de análisis y biomonitorización para la caracterización integral del exposoma químico prenatal. Las metodologías desarrolladas se basarán en métodos dirigidos y semidirigidos mediante espectrometría de masas de alta resolución. Como caso de estudio, se aplicarán las metodologías desarrolladas sobre la exposición prenatal a tóxicos del tabaco en una cohorte de muestras emparejadas de sangre materna, placenta y sangre del cordón umbilical.

El objetivo fundamental de estos servicios es desarrollar y optimizar metodologías analíticas para estas matrices y aplicar (i) un análisis dirigido de metabolitos específicos del tabaco mediante UHPLC-QqQ y GC-QqQ y (ii) un análisis semidirigido mediante UHPLC-HRMS en ESI(+) y ESI(-), así como (iii) un perfilado mediante GC-HRMS para la determinación de compuestos relacionados con el exposoma del tabaco. Los resultados permitirán estudiar el enriquecimiento diferencial de compuestos entre sangre materna, placenta y sangre de cordón para determinar el alcance de la posible función protectora de la barrera placentaria, así como evaluar asociaciones con registros clínicos.

Cualquier información derivada de los servicios 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

La exposición a sustancias químicas durante el periodo prenatal y el inicio de la vida postnatal puede alterar el desarrollo humano de forma persistente (estructura, fisiología y metabolismo),

incrementando la susceptibilidad a efectos adversos en etapas posteriores, en el marco del concepto *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD). Pese a la evidencia, el impacto del exposoma prenatal sobre resultados materno-fetales continúa infracaracterizado.

Los estudios de biomonitorización prenatal disponibles se basan principalmente en metodologías dirigidas que cubren familias químicas concretas, lo que limita la evaluación de mezclas complejas y de la gran diversidad de compuestos presentes en el ambiente. Los avances en espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), junto con enfoques estadísticos y semidirigidos, permiten ampliar de forma sustancial la caracterización del exposoma prenatal.

La tecnología de espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos de alta resolución (LC-HRMS) es idónea por su elevada sensibilidad, amplia cobertura de las diferentes clases de metabolitos, alto rendimiento y elevado rango dinámico para determinar con precisión y confianza estos perfiles ómicos.

La exposición prenatal a compuestos tóxicos derivados del humo del tabaco, tanto por consumo activo como por exposición pasiva, se ha asociado con alteraciones del desarrollo durante periodos críticos de elevada plasticidad biológica. Además de la exposición al humo ambiental (secondhand smoke; SHS), debe considerarse la persistencia y el envejecimiento de estos compuestos en superficies, textiles y polvo doméstico (thirdhand smoke; THS), que pueden constituir una fuente adicional de exposición, especialmente relevante en lactantes. En este marco, el proyecto PRENATAL adopta un enfoque multi-matriz (sangre materna, placenta y sangre de cordón) para caracterizar el exposoma asociado al tabaco, evaluar su distribución diferencial entre matrices y explorar su posible transferencia a través de la barrera placentaria.

La necesidad del presente contrato se plantea para ejecutar, como autousuario, el conjunto de análisis instrumentales requeridos por el proyecto PRENATAL sobre las matrices prenatales indicadas, permitiendo desarrollar y aplicar metodologías analíticas avanzadas para la caracterización amplia del exposoma químico prenatal.

3. Requisitos del servicio

El adjudicatario deberá permitir el acceso a las instalaciones por parte de personal cualificado del IISPV para realizar, en régimen de autousuario, la preparación de muestras y el uso de los equipos analíticos.

La plataforma analítica deberá disponer de tecnología LC-MS y GC-MS con sensibilidad, especificidad y robustez suficientes para la caracterización metabolómica dirigida, semidirigida y no dirigida en muestras biológicas humanas.

Los requisitos técnicos de los equipos por lote son:

LOTE 1: SERVICIO DE ANÁLISIS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS (LC-MS)

1. Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolo (UHPLC-QqQ) con las siguientes especificaciones:

- **Modo de adquisición:** MRM (*Multiple Reaction Monitoring*), incluyendo MRM estático y MRM dinámico (programado).
- **Sensibilidad:** capacidad de detección en rango bajo de picogramos o inferior.
- **Velocidad de adquisición:** ≥ 500 transiciones MRM por segundo.
- **Rango de masas:** mínimo m/z 15 – 1.250.
- **Resolución:** resolución unitaria en Q1 y Q3.
- **Modos de ionización:** electrospray (ESI) en modo positivo y negativo, con capacidad de conmutación rápida de polaridad.
- **Parámetros adicionales:** sistemas de mejora de transmisión y sensibilidad en la fuente (tipo iFunnel, ion funnel o tecnologías equivalentes).

2. Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (UHPLC-HRMS) con las siguientes especificaciones:

- **Sensibilidad:** MS/MS: Reserpina de 50 fg en columna S/N 100:1, SIM: Reserpina de 50 fg en columna S/N 150:1; Dynamic range > 5000 within a single Orbitrap mass analyzer spectrum
- **Límite de detección del instrumento:** Full Scan: < 1.5 fg de reserpina en columna; tMS2: < 1.5 fg de reserpina en columna; tSIM: < 0.8 fg de reserpina en columna
- **Precisión en masa:** < 3 ppm RMS drift durante 24 horas con calibración externa; < 1 ppm RMS drift durante 24 horas con calibración interna
- **Resolución:** Hasta 480,000 a m/z 200
- **Mass range:** m/z 40 - 6,000
- **Scan modes:** data-dependent acquisition (DDA), data-independent acquisition (DIA), tSIM, ddMS/MS y targeted MS/MS
- **Parámetros adicionales:** Higher Energy Collisional Dissociation (HCD), cuadrupolo como filtro de masa.

LOTE 2: SERVICIO DE ANÁLISIS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC-MS)

1. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolo (GC-QqQ) con las siguientes especificaciones:

- **Modo de adquisición:** MRM dinámico y estático.
- **Sensibilidad:** capacidad de detección en rango bajo de picogramos en columna.
- **Velocidad de adquisición:** ≥ 300 transiciones MRM por segundo.
- **Rango de masas:** mínimo m/z 15 – 1.050.
- **Resolución:** resolución unitaria en Q1 y Q3.
- **Tipo de ionización:**
 - o Ionización por impacto electrónico (EI).
- **Parámetros adicionales:**
 - o Celda de colisión con gas inerte.
 - o Control preciso de energías de colisión.
 - o Compatible con inyección split/splitless y otros modos de inyección.

2. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (GC-HRMS) con las siguientes especificaciones:

- **Acquisition Rate:** de 1 a 50 espectros/segundo, independiente de la resolución de masa
- **IDL Sensitivity (positive):** 100 fg OFN injected: IDL < 60 fgIDL
- **Ion Source:** Low Energy EI
- **Quadrupole Isolation Mass Range:** m/z 20-1050
- **TOF Mass Accuracy:** <2ppm for 1 pg OFN at m/z 271.9867
- **TOF Mass Range:** m/z 20-3000
- **TOF Mass Resolution (FWHM):** > 25,000 at m/z 271.9867 independientemente de la tasa de adquisición

Estos requisitos y especificaciones detalladas son necesarios para llevar a cabo un análisis eficaz y preciso de metabolitos específicos del tabaco en muestras biológicas humanas de sangre materna, placenta y sangre de cordón

Además, la empresa deberá ofrecer, para cada equipo de cada lote, un curso de autousuario del mismo para el número de personas especificadas en el informe justificativo.

4.- Detalle del trabajo a realizar

Un miembro cualificado del IISPV, a modo de **autousuario**, realizará los análisis de muestras biológicas (sangre materna, sangre de cordón y placenta) utilizando LC-MS, incluyendo **UHPLC-QqQ** y **UHPLC-HRMS**, y sistemas GC-MS, incluyendo **GC-QqQ** y **GC-HRMS** para determinar los perfiles exposómicos y metabolómicos, con el fin de caracterizar el exposoma químico prenatal, con especial atención a tóxicos y metabolitos relacionados con la exposición al humo del tabaco.

Cualquier empresa que presente propuesta deberá ofrecer el servicio íntegro descrito en este Pliego de Prescripciones Técnicas, sin limitaciones posteriores en el acceso, uso o tratamiento de los datos derivados del servicio. A título enunciativo y no limitativo, no se podrá repercutir al IISPV ningún importe adicional con posterioridad a la adjudicación por conceptos como licencias, accesos, informes, exportación de datos o cualquier otro elemento derivado del objeto del contrato.

Aplicable a los dos lotes: En caso de que sean necesarios desplazamientos de los investigadores para el uso de los equipos, todos los gastos que se deriven (transporte, alojamiento, dietas) correrán a cargo de la empresa licitadora. El coste del transporte de las muestras también será asumido por la empresa adjudicataria, sin ningún coste para el IISPV.

5.- Plazo de vigencia del servicio (aplicable a los dos lotes)

El plazo de ejecución del servicio se inicia con la formalización del contrato y finaliza con el cierre del proyecto de investigación que se prevé para el 31 de marzo de 2027.

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, el **uso de manera autousuario** de los equipos y las instalaciones para realizar análisis de muestras emparejadas de sangre materna, placenta y sangre de cordón, orientados a la caracterización del exposoma químico prenatal con especial atención a la exposición a tóxicos del humo del tabaco y su distribución diferencial entre matrices.