

ACUERDO DE COLABORACIÓN ENTRE LA "FUNDACIÓN FEDER PARA LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS" (FUNDACIÓN FEDER) Y LA FUNDACIÓN PÚBLICA GALLEGA DE MEDICINA XENÓMICA (FPGMX), PARA EL DESARROLLO Y EJECUCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RARAS DEL NEURODESARROLLO".

En Madrid y Santiago de Compostela, a fecha de la última firma electrónica (11.7.2024)

REUNIDOS

De una parte, D. Juan Carrión Tudela, con D.N.I. nº 74438420R, en calidad de Presidente, actuando en nombre y representación de la Fundación FEDER para la Investigación, (en adelante FUNDACIÓN FEDER), con CIF G 91533596 y domicilio en la calle Pamplona 32, código postal 28039, con poderes suficientes para la firma de este acuerdo, y

De otra parte, D. Ángel Carracedo Álvarez, con DNI 33223018R en calidad de Director, actuando en nombre y representación de la Fundación Pública Gallega de Medicina Xenómica (en adelante, "la FPGMX"), domiciliada en Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela, y con CIF G15926488, en el ejercicio de las funciones atribuidas en el artículo 15.4 de los vigentes estatutos fundacionales.

Ambas partes reconociéndose mutuamente capacidad jurídica suficiente, suscriben el presente documento y, al efecto

MANIFIESTAN

I.- Que la FUNDACIÓN FEDER, tiene como fin el contribuir al desarrollo y mejora de las condiciones de vida de las personas afectadas por enfermedades raras, a través de la promoción y apoyo a programas de investigación. El acceso al diagnóstico es, sin duda, uno de los grandes retos para muchas personas que conviven con la sospecha de padecer una enfermedad poco frecuente y es el deseo de esta fundación el contribuir, promoviendo la investigación, a reducir el número de personas que tiene que sobrellevar el proceso de la odisea diagnóstica.

II.- Que la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) es una fundación pública sanitaria creada por el Decreto 451/2003, de 26 de diciembre (DOG de 15 de enero de 2004), que desempeña un importante papel en la realización de actividades de promoción y protección de la salud de los ciudadanos, garantizando el acceso a pruebas genómicas que sean de utilidad y que estén definidas dentro de su cartera de servicios. La FPGMX sirve, además, como instrumento de apoyo que posibilita el uso de soportes tecnológicos cada vez más demandados por la práctica totalidad de especialidades médicas, dada a crecente importancia de la medicina genómica.

La fundación tiene, genéricamente, por objeto, desarrollar actividades relacionadas con la medicina genómica, entendida como el conocimiento sobre los genes humanos para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades humanas, generado a partir de la incorporación de las distintas técnicas moleculares consecuencia de los avances en las áreas de la genética humana, la biotecnología, la terapia génica, la farmacogenética o la inmunología molecular, así como el conocimiento y las aplicaciones derivadas del proyecto genoma humano.

Entre los fines de la fundación se encuentran garantizar el acceso de los ciudadanos a las pruebas genómicas útiles que necesiten en condiciones de equidad, a través de la definición de una cartera de servicios de medicina genómica, basada en criterios de seguridad, eficiencia y efectividad; prestar asistencia a los pacientes con enfermedades genéticas y a sus familias, poniéndolos como eje de la atención a través del correspondiente asesoramiento genético; así como poner en funcionamiento programas de investigación, formativos y acciones educativas, así como ofrecer servicios asociados de investigación en el campo de la Medicina Genómica.

De conformidad con las previsiones estatutarias, el objeto fundacional se podrá realizar de manera directa o a través de contratos, conciertos y convenios de colaboración con terceras personas o entidades.

III.- Que la FPGMX, posee conocimientos previos (Know how, títulos de propiedad intelectual y/o industrial) y experiencia probada en el área de trabajo objeto de la presente investigación (en adelante, "Conocimientos previos al proyecto") por lo que ambas partes han decidido colaborar para llevar a cabo el Proyecto de Investigación *"Aproximación al diagnóstico de enfermedades raras del neurodesarrollo"*.

IV.- En lo que se refiere a la materia de investigación, el 8 de abril de 2022 el Consello de la Xunta de Galicia adoptó el acuerdo mediante el cual se aprobó la Estrategia de Especialización Inteligente (RIS3) de Galicia 2021-2027, que define el marco para las políticas de investigación e innovación en la Comunidad Autónoma para este período, así como el Plan Gallego de Investigación e Innovación de Galicia 2022-2024, que concreta desde un punto de vista operativo este marco estratégico.

La RIS3, en el período 2021-2027, aborda a través de la I+D+i tres grandes retos de la economía y la sociedad gallega. Para darles respuesta, por una parte, la estrategia orienta las capacidades y esfuerzos de investigación e innovación en Galicia hacia tres prioridades temáticas transversales, y por la otra refuerza e impulsa el ecosistema gallego de innovación a través de cinco objetivos estratégicos, alrededor de los que articula los instrumentos y actuaciones a desarrollar integrados en los correspondientes programas.

En este contexto, el tercer reto de la RIS3 consiste en desarrollar un modelo de vida saludable y envejecimiento activo de la población. En relación con este reto, una prioridad es orientar los esfuerzos en I+D+i hacia las necesidades y el bienestar de las personas.

En consecuencia, el presente acuerdo de colaboración se enmarca en la RIS3 de Galicia 2021-2027, respondiendo al reto 3 (Modelo de vida saludable y envejecimiento activo de la población) y a la prioridad 3 (Enfoque hacia las personas). Tiene como objetivo estratégico alcanzar un ecosistema más abierto e integrado, fortaleciendo una investigación de calidad e impacto (objetivo estratégico 1), integrándose por lo tanto en el programa Integra.

V.- Que FUNDACIÓN FEDER manifiesta su deseo de aportar los recursos financieros necesarios para el desarrollo y ejecución del proyecto (150.000 €), recibidos de la FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER), en línea con las acciones comprometidas dentro del contrato suscrito con la FUNDACIÓN AMANCIO ORTEGA de fecha 26 de diciembre de 2023.

A tal efecto, la FUNDACIÓN FEDER manifiesta expresamente que la FUNDACIÓN AMANCIO ORTEGA está de acuerdo en que dichos fondos sean canalizados a través de la FUNDACIÓN FEDER, tras convenio suscrito entre FEDER y FUNDACIÓN FEDER con dicha finalidad.

Y en consecuencia, ambas partes está interesadas en suscribir el presente acuerdo, que se registrá por las siguientes

CLÁUSULAS

Primera.- Objeto

El objeto del presente acuerdo de colaboración es regular la relación entre FEDER y FPGMX para la realización de los trabajos de investigación relacionados con el Proyecto "*Aproximación al diagnóstico de enfermedades raras del neurodesarrollo*" (en adelante el Proyecto) cuyos términos esenciales se describen en el **Anexo I** del presente instrumento.

Segunda.- Investigador responsable del proyecto.

El desarrollo y ejecución del proyecto por parte de FPGMX será realizado por el equipo del Dr. Ángel Carracedo, que será el Investigador Responsable del proyecto, y que acepta realizarlo de acuerdo con el contenido descrito en el Anexo I.

Sin perjuicio de lo anterior, la FPGMX podrá modificar el equipo investigador en aras del buen desarrollo del proyecto.

Todo aviso, solicitud o comunicación que las partes deban dirigirse en virtud del presente acuerdo, se efectuará a las siguientes direcciones:

FPGMX
Apoyo a la investigación
Tel: 636631859
Mail: esther.sande@us.es

FUNDACIÓN FEDER
Dña Patricia Arias
Tel: 91 533 40 08
Mail: p.arias@enfermedades-raras.org

Tercera.- Obligaciones de las partes.

1. FEDER y FPGMX se comprometen, a lo largo de la duración del presente acuerdo, a prestar eficaz y constante colaboración para que se pueda cumplir su objeto.

Así mismo, ambas partes se comprometen a facilitar cuantos datos resulten necesarios para la valoración de este acuerdo de colaboración en el marco de la evaluación de la RIS3 de Galicia 2021-2027 o de otros mecanismos relacionados con la medición de la I+D+i.

2. La FPGMX prestará la colaboración y ejecutará el proyecto directamente a través de sus propios recursos o bien utilizando su red de recursos externos, en todo caso siguiendo elevados estándares de diligencia y calidad, y de conformidad con las normativas vigentes, todo ello para dar soporte a las actividades que constituyen el objeto del presente acuerdo.

3. FEDER se compromete a aportar los fondos previstos en la cláusula sexta del presente acuerdo, para la cobertura de los gastos derivados del proyecto, en la forma y condiciones previstas en el presente acuerdo.

Cuarta.- Acciones previstas.

El proyecto de investigación que constituye el objeto del presente acuerdo consta de las siguientes acciones:

1. Análisis de datos clínicos y genómicos:

Acción: obtención de información detallada de los 300 pacientes participantes y análisis de la misma aplicando, con finalidad diagnóstica, protocolos de análisis no habituales en la rutina diagnóstica.

Medición: número de pacientes analizados.

2. Análisis genómico:

Acción: realización de 100 análisis genómicos avanzados para identificar factores genéticos subyacentes.

Medición: número de variantes genéticas identificadas con posible relación con las enfermedades raras del neurodesarrollo.

3. Caracterización funcional:

Acción: evaluación detallada de la función biológica de genes y variantes asociadas.

Medición: descripción de los mecanismos funcionales descubiertos y su correlación con las manifestaciones clínicas.

4. Generación de conocimiento:

Acción: exploración de posibles biomarcadores para diagnóstico y seguimiento.

Medición: identificación y validación de biomarcadores potenciales.

5. Generación de Informes y divulgación:

Acción: actividades de divulgación

Medición: participación en conferencias y charlas enfocadas al público general, publicaciones científicas y no científicas.

Quinta.- Informes de seguimiento.

1. A lo largo del periodo de ejecución del proyecto, la FUNDACIÓN FEDER realizará seguimiento del avance de los trabajos.

A tal efecto, el investigador responsable remitirá a FUNDACIÓN FEDER los siguientes informes sobre el uso de la aportación recibida de FUNDACIÓN FEDER:

a) Informes de aplicación de fondos: que reflejarán la ejecución de los importes.

b) Informes de impacto de la actividad: que reflejarán el impacto que las aportaciones de la FPGMX han supuesto para FUNDACIÓN FEDER y para el colectivo de personas atendidas por esta y por las distintas entidades federadas en la Federación Española de Enfermedades Raras.

2. El calendario de entrega a FUNDACIÓN FEDER de los informes será el siguiente:

- Informe parcial: fondos ejecutados desde el inicio del proyecto hasta el 31 de octubre de 2024.

- Informe final: correspondiente a la totalidad de los fondos aplicados, coincidiendo con la finalización de las actividades previstas en este contrato.

3. Informes de impacto de la actividad:

- Informe parcial, correspondiente a las actividades realizadas desde el inicio del proyecto hasta el 31 de octubre de 2024.

- Informe final, que recogerá la totalidad de las actividades realizadas durante la vigencia de este convenio, así como el impacto social de la actuación que constituye su objeto y coincidiendo con la finalización de las actividades previstas, como fecha máxima el 1 de septiembre de 2025.

4. FUNDACIÓN FEDER acusará recibo de cada uno de los informes parciales o finales que le sean entregados, o de cualquier tipo de entregable derivado de los trabajos del personal del CENTRO INVESTIGADOR, disponiendo de diez días naturales desde la fecha de recepción para manifestar cualquier disconformidad con el contenido de los mismos. La no emisión de disconformidad supondrá la aceptación del entregable.

Sexta.- Importe y libramiento de los fondos.

1. Para la realización del proyecto, la FUNDACIÓN FEDER se compromete a aportar la cantidad de CIENTO CINCUENTA MIL euros (150.000 €) de conformidad con el desglose establecido en el Anexo I del presente acuerdo.

2. El abono de dicha cantidad se hará efectivo en la c/c nº ES5100492584902214181947 abierta en BANCO DE SANTANDER S. A. a nombre de Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (G15926488), según los siguientes plazos:

a) El primer pago se realizará entre los 30 días siguientes a la firma del presente acuerdo, correspondiente al 70% del total (105.000€).

b) El segundo pago y hasta el 90% del total (hasta 30.000 euros), se realizará en el plazo de 10 meses desde el primer pago y previa aprobación expresa de la Fundación FEDER y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) del reporte del alcance obtenido; una vez se haya recibido por parte del financiador la valoración positiva y el importe comprometido.

c) El último pago, que incluirá el importe restante hasta completar el 100% (hasta 15.000 euros) se realizará en el plazo de 60 días (entre septiembre y octubre de 2025), tras la aprobación expresa de la Fundación FEDER y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) del informe final justificativo que incluirá la memoria técnica y la justificación del gasto del proyecto y siempre y cuando el financiador dé el visto bueno, con el correspondiente abono pendiente.

Séptima.- Vigencia y resolución.

Este convenio tendrá efectos desde el día de su firma y mantendrá su vigencia hasta el 1 de septiembre de 2025.

Las partes firmantes podrán acordar unánimemente su prórroga, antes de la finalización del plazo de vigencia previsto, por un período de hasta un año adicional, en caso de que resulte necesario para la adecuada finalización de las actividades del proyecto o se establezcan otros convenios específicos derivados del mismo, y que permitan su extensión.

En consecuencia, en el caso de que alguno de los convenios específicos realizados en desarrollo del presente requiera para su cumplimiento de una duración superior –duración que figurará en

dicho convenio específico-, deberá tramitarse previamente la prórroga de este convenio antes de procederse a la firma del nuevo convenio específico.

El presente convenio de colaboración podrá ser resuelto por cualquiera de las causas de resolución que se recogen en el artículo 51 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, incluyendo el incumplimiento de las obligaciones de las partes en los términos previstos en este instrumento. En cualquier caso, en los convenios específicos podrán pactarse otras cláusulas de resolución para los mismos.

Los efectos de la resolución serán los previstos en el artículo 52 de la citada ley en lo que le sea aplicable.

El término o resolución del convenio pondrá fin a todos los deberes y derechos que se hubieran generado salvo a aquellos que, por su propia naturaleza, sobrevivan a la misma; de forma orientativa y no limitativa, la titularidad de los resultados y las obligaciones económicas devengadas con anterioridad a dicho momento.

La resolución anticipada del convenio comportará la liquidación de las acciones y actividades en curso en ese momento, con acuerdo de la comisión de seguimiento.

Octava.- Resultados del proyecto.

Se considerarán resultados del Proyecto aquella información o material, protegido o no, que haya sido identificado como resultado en los informes entregados a FUNDACIÓN FEDER en virtud del presente acuerdo.

Ambas partes se comprometen a colaborar en la medida necesaria para lograr la efectividad de los derechos reconocidos en este acuerdo. Esta colaboración incluye la obtención de la firma de los inventores o autores de las investigaciones de documentos necesarios para la tramitación de los títulos de propiedad industrial o intelectual, así como para su extensión a otros países cuando así se decidiera.

Además, el Investigador Responsable, en representación de la FPGMX, se reserva la facultad de uso de los conocimientos obtenidos durante la realización del Proyecto para los fines de su propia investigación.

Novena.- Propiedad intelectual e industrial.

Si de la realización de las actividades del Proyecto se obtuviesen resultados susceptibles de generar derechos de autor o de propiedad industrial, se estará a lo establecido a lo dispuesto en la Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes, en el Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia, y en la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación y demás normativa que resulte de aplicación y/o que en su caso le sustituya o desarrolle.

En particular, y sin perjuicio de lo anteriormente indicado, ambas partes establecen las siguientes condiciones:

-De acuerdo con lo dispuesto en el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril ("Ley de Propiedad Intelectual"), los

materiales susceptibles de protección por la propiedad intelectual e industrial creados por las partes como consecuencia de la realización de los trabajos que se puedan llevar a cabo al amparo del presente convenio (los “trabajos”), serán propiedad de las partes en idéntica proporción, siendo la calificación de dichos materiales como obras en colaboración, en caso de los protegibles por la propiedad intelectual (art. 7 Ley de Propiedad Intelectual).

- Sin perjuicio de lo anterior, seguirán perteneciendo a cada parte (o, en su caso, al tercero con el que esa parte haya establecido el correspondiente contrato de licencia) el software, metodología, herramientas, información, documentación y/o desarrollos pre-existentes y aportados por ella durante el desarrollo de los trabajos. En consecuencia, esta parte podrá usar con entera libertad sus conocimientos, habilidades y experiencia y cualquier idea, concepto y técnicas que hayan sido aportados por ella en el desarrollo de los trabajos.

-No obstante, dado el objeto del presente convenio de colaboración, se autoriza a las partes mediante el presente convenio a explotar separadamente, de forma independiente, las obras o registros intelectuales y/o industriales derivadas de los trabajos en todo el mundo, a través de cualquier medio o sistema y en cualquier formato o soporte, durante el máximo tiempo permitido por el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual.

- Dado el carácter de ente instrumental de la FPGMX y su vinculación al Servicio Gallego de Salud, en caso de que la autoridad competente decida implantar el uso de herramientas o utilidades fruto del proyecto a que se refiere el presente convenio en el Sistema Público de Salud de Galicia, dicha implantación no supondrá ningún coste para este.

Décima.- Confidencialidad y protección de datos.

Las informaciones que las partes puedan haberse revelado para la consecución del presente acuerdo y referida a sus actividades, así como las que se revelen como consecuencia de su ejecución, tendrán la consideración de confidenciales debiendo las partes guardar secreto sobre toda la información a la que puedan tener acceso, todo ello con la salvedad de que la misma sea de dominio público o se conociera legal o legítimamente por la otra. El deber de confidencialidad permanecerá durante el plazo de vigencia del acuerdo y subsistirá tras su extinción, comprometiéndose las partes a devolverse o destruir la información confidencial a la que pudieran haber accedido sin que sea necesario previo requerimiento para ello.

Las partes se comprometen a tratar los datos de carácter personal a que, en su caso, tengan acceso o sean objeto de cesión en el marco de aplicación del presente convenio de colaboración, de conformidad con lo que dispone 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 que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento general de protección de datos) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales además del resto de legislación vigente en esta materia.

Las partes hacen constar, de manera expresa, que velarán por el cumplimiento de la normativa de protección de datos personales de aplicación en cada caso. Estas obligaciones subsistirán incluso después de finalizar las relaciones negociables entre las partes.

Décimo primera.- Comisión de seguimiento

1. Las partes firmantes designarán dos representantes a los efectos de constituir una comisión de seguimiento, con la siguiente composición:

- Por la FPGMX:

- a) En investigador responsable, que ejercerá la presidencia de la comisión.
- b) Un miembro del equipo investigador del proyecto.

- Por la FUNDACIÓN FEDER:

- a) Responsable del Área de Investigación y Conocimiento
- b) Un miembro de Área de Investigación y Conocimiento

2. La Comisión de seguimiento tendrá las siguientes funciones:

- a) Impulsar y debatir las iniciativas y proyectos que se propongan llevar a cabo en el marco del presente acuerdo.
- b) Evaluar el grado de cumplimiento y desarrollo del presente acuerdo y de las acciones que se lleven a cabo a su amparo.
- c) Tratar sobre la interpretación, modificación o resolución de este acuerdo.
- d) Sugerir nuevos convenios específicos, dentro del ámbito del presente acuerdo.

3. Las reuniones de la Comisión de Seguimiento podrán ser convocadas y participará, con voz, pero sin voto, cualquier persona que se considere oportuno por ambas partes.

Las reuniones podrán celebrarse mediante multiconferencia telefónica, videoconferencia o cualquier otro sistema análogo, de forma que uno o varios de los componentes de la Comisión asistan a dicha reunión mediante el indicado sistema, siempre cuando se asegure la comunicación entre ellos en tiempo real y, por tanto, la unidad de acto.

4. Dicha comisión se reunirá con una periodicidad mínima semestral y siempre que lo inste cualquiera de las partes firmantes.

Décimo segunda.- Naturaleza jurídica y jurisdicción.

Este acuerdo tiene naturaleza de convenio de colaboración, quedando excluido de la aplicación de la legislación de los contratos administrativos, a tenor de lo dispuesto en el artículo 4 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por lo cual se regirá por lo previsto en su clausulado, así como por lo previsto para los convenios de colaboración en la Ley 40/2015, de 1 de Octubre.

Las partes firmantes del presente acuerdo se comprometen a resolver de manera amigable cualquier desacuerdo que pueda surgir en desarrollo del mismo. De no llegarse a un acuerdo, las cuestiones objeto de divergencia serán tratadas en la comisión mixta de seguimiento, quedando las partes sujetas a la jurisdicción contencioso-administrativa para la resolución de cualquier conflicto que pudiera surgir durante la ejecución de este.

Décimo tercera.- Registro de convenios, transparencia y buen gobierno.

La firma de este acuerdo lleva implícito el consentimiento expreso de las personas intervinientes para que la Administración pública autonómica gallega pueda hacer públicos los datos de carácter personal que figuren en él, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 19/2013, de 9 de diciembre, de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno, y la Ley gallega 1/2016, del 18 de enero, de transparencia y buen gobierno.

Y en prueba de conformidad, ambas partes firman el presente acuerdo, en la fecha que consta en la firma electrónica.

Por la Fundación Pública Gallega de
Medicina Xenómica

Por la Fundación FEDER para la
Investigación en Enfermedades Raras

Ángel Carracedo Álvarez

Juan Carrión Tudela

ANEXO

PROYECTO

“APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RARAS DEL NEURODESARROLLO”

I.- Estado de situación.

Los trastornos del neurodesarrollo son problemas muy frecuentes en la población de base predominantemente genética y sobre todo en el caso de la discapacidad intelectual y el autismo son con mucha frecuencia mutaciones genéticas, de modo que se trata de un conjunto de enfermedades raras que sobre todo en el caso de los trastornos del espectro autista son frecuentemente infradiagnosticadas.

La Sociedad Española de Neurología (SEN) presentó en el Día Mundial de las Enfermedades Raras (ER) de este año 2023, que se conmemora cada 28 de febrero, un comunicado destacando que “unos tres millones de personas en España y 400 millones de personas en todo el mundo padecen alguna enfermedad rara” y que casi la mitad de estas patologías son de origen neurológico y, entre las que no lo son, es común que cursen con algún síntoma neurológico. Por ejemplo, se estima que el 90% de las enfermedades raras pediátricas tienen manifestaciones neurológicas relevantes. Esta cifra es altísima si además se tiene en cuenta que más del 35% de las personas con enfermedades raras muestran los primeros síntomas de su enfermedad en la infancia o la adolescencia.

No es de extrañar, por lo tanto, que Neurología sea una de las especialidades médicas que más demandan los pacientes y familiares con enfermedades raras, y que más de un 45% de los pacientes necesite consultar su enfermedad con un neurólogo, al menos una vez al año.

El 85% de las enfermedades raras son crónicas, el 65% generan discapacidad y, en casi un 50% de los casos, afectan el pronóstico vital del paciente: son las responsables del 35% de los fallecimientos de niños menores de un año y de más del 10% de las muertes de 1 a 15 años. Además, son enfermedades que se han caracterizado por la falta de diagnóstico, por la falta de tratamiento y por la falta de investigación.

II.- Necesidad.

IMPACT-Genómica, una infraestructura del ISCIII que consiste en una red de centros de altas capacidades de análisis genómico cuya finalidad, entre otras, es el estudio de ER no diagnósticas. Para ello hay establecido una red de 110 centros clínicos y más de 300 colaboradores de modo que un número de los pacientes puedan beneficiarse de diagnósticos genéticos de alta complejidad en condiciones de equidad y esos datos puedan ser usados, además, por la comunidad científica internacional.

El porcentaje mayor de pacientes que se está recibiendo tiene que ver con problemas de neurodesarrollo y se está alcanzando una tasa de diagnóstico entre el 25 y el 30% lo que aun siendo un éxito deja a muchos pacientes sin entender la causa del problema. En muchos casos

es debido que tienen variaciones de significado incierto que no sabemos realmente si son o no la causa, y, en otros casos se trata probablemente de variación genética que no hemos podido capturar.

Se propone dar un paso más en la ayuda de estos pacientes, por una parte, utilizando la red establecida posibilitando la obtención de los datos genómicos de 100 nuevos pacientes utilizando técnicas de secuenciación masiva y el análisis de los datos genómicos de 300 pacientes con problemas de neurodesarrollo sin diagnóstico, utilizando métodos de análisis bioinformático que puedan detectar otras variantes. Además, se propone y la realización de estudios adicionales (p.e. análisis funcionales de las variaciones de significado incierto, transcriptoma, metiloma o genoma 3-D, según el caso) en un número reducido de casos.

Esto permitiría ver las causas de la variación genética oculta en problemas de neurodesarrollo, establecer nuevos algoritmos diagnósticos y profundizar en las causas de los problemas lo que representará un avance significativo en el planteamiento de nuevas terapias.

III.- Propuesta:

Asociado a este estudio se plantea una propuesta dimensionada cuyo objeto es pretende dar un paso más en el diagnóstico de estos pacientes utilizando redes ya establecidas posibilitando el análisis de 300 pacientes de los que se sabe existe una base genética probable y dar entrada a 100 nuevos pacientes a los que todavía no se les ha realizado una secuenciación completa del genoma (WGS).

Por tanto, se prevé realizar una contribución significativa al conocimiento científico y al bienestar de los afectados por estas enfermedades. La dotación económica resultante del proyecto impactará directamente en 400 personas, pero además los resultados obtenidos contribuyen a generar conocimiento en la patología que podrá aplicarlo sobre los demás pacientes, ampliando así el número de personas que se verán beneficiadas por los resultados y avances generados.

A.- Objetivo General:

El objetivo general de este proyecto de investigación es llevar a cabo una exhaustiva caracterización funcional de enfermedades raras del neurodesarrollo. Se busca obtener un entendimiento integral de las manifestaciones clínicas, los mecanismos subyacentes y las implicaciones funcionales asociadas a estas enfermedades poco comunes. A través de un enfoque multidisciplinario que integre datos clínicos, genómicos y funcionales, se aspira a contribuir significativamente al conocimiento actual sobre las enfermedades raras del neurodesarrollo.

B.- Objetivos específicos:

1. Identificar y analizar los factores genéticos subyacentes a estas enfermedades, mediante el análisis de los datos obtenidos mediante técnicas avanzadas de secuenciación y análisis genómico.
2. Evaluar la función biológica de los genes y variantes genéticas asociadas a las enfermedades raras del neurodesarrollo, centrándose en los procesos neurobiológicos relevantes.

3. Explorar posibles biomarcadores que puedan facilitar el diagnóstico temprano y el seguimiento de la progresión de las enfermedades raras del neurodesarrollo.
4. Generar conocimiento que contribuya a establecer estrategias terapéuticas potenciales basadas en el entendimiento de los mecanismos funcionales subyacentes, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los afectados.

IV.- Acciones y medición:

1. Análisis de datos clínicos y genómicos:

- Acción: obtención de información detallada de los 300 pacientes participantes y análisis de la misma aplicando, con finalidad diagnóstica, protocolos de análisis no habituales en la rutina diagnóstica.
- Medición: número de pacientes analizados.

2. Análisis genómico:

- Acción: realización de 100 análisis genómicos avanzados para identificar factores genéticos subyacentes.
- Medición: número de variantes genéticas identificadas con posible relación con las enfermedades raras del neurodesarrollo.

3. Caracterización funcional:

- Acción: evaluación detallada de la función biológica de genes y variantes asociadas.
- Medición: descripción de los mecanismos funcionales descubiertos y su correlación con las manifestaciones clínicas.

4. Generación de conocimiento:

- Acción: exploración de posibles biomarcadores para diagnóstico y seguimiento.
- Medición: identificación y validación de biomarcadores potenciales.

5. Generación de Informes y divulgación:

- Acción: actividades de divulgación
- Medición: participación en conferencias y charlas enfocadas al público general, publicaciones científicas y no científicas.

La medida del impacto se realizará a través de la evaluación de la cantidad y calidad de los resultados obtenidos, así como el alcance de la difusión de estos resultados a la comunidad científica y al público en general.

V.- Cronograma:

El proyecto se ejecutará durante 18 meses, según el siguiente cronograma:

TAREA	RESPONSABLE	2024			2025		
		T2	T3	T4	T5	T6	T7
1-Análisis de datos genéticos utilizando nuevos pipelines	FBA (jefe de laboratorio)						
2- Obtención de datos genéticos de nuevos pacientes	Unidad de Secuenciación						
3-Estudios funcionales (metiloma / transcriptoma)	CEGEN						
4-Coordinación y difusión	ACA		Reporte				Reporte

VI.- Recursos disponibles:

La Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) es una organización de apoyo al Servicio Gallego de Salud (SERGAS), que ofrece servicios de genética clínica a todos los hospitales de la red pública, que abarca a 3.5 millones de habitantes.

La FPGMX es una de las principales organizaciones de apoyo en genética clínica en España, con uno de los mayores volúmenes de actividad y una de las gamas más amplias de pruebas diagnósticas moleculares para enfermedades hereditarias. Cuenta con profesionales altamente calificados y las plataformas de secuenciación y genotipado más avanzadas.

El equipo de trabajo y la red de investigación que participará en esta propuesta está compuesto por:

- Coordinación: Ángel Carracedo Álvarez, director ejecutivo de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) y Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela. Ayudado por el equipo de gestión, será el responsable de la coordinación de las tareas y respaldará las actividades de diseminación y comunicación del proyecto.
- Grupo de Trastornos del Neurodesarrollo: Grupo multidisciplinar de genetistas, neuropediatras, psiquiatras, psicólogos, expertos en biología de sistemas, biólogos moleculares y matemáticos (18 investigadores de la FPGMX, IDIS, CIBERER y CIMUS).
- Personal del Centro Nacional de Genotipado y Unidad de secuenciación (uno de los 3 nodos de la Red de Centros de Análisis Genómicos de la Infraestructura IMPaCT-GENÓMICA)

Los miembros de la FPGMX participan en diversos consorcios e iniciativas europeas e internacionales, como la iniciativa +1MG, el Consorcio Internacional del Cáncer y el Consorcio de Secuenciación del Autismo, entre otros. Sus principales líneas de investigación abarcan la genética de enfermedades monogénicas y complejas, incluyendo la genética del cáncer de mama y colorrectal, así como la farmacogenómica.

La FPGMX forma parte de la Fundación Pública Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), un instituto de investigación acreditado en España por el Instituto de Salud Carlos III. El IDIS es un sistema de innovación y transferencia de conocimientos que desempeña un papel clave en

asuntos de translacionalidad, optimizando y ampliando la colaboración histórica y el potencial sinérgico entre la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, la Universidad de Santiago de Compostela y el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

La traducción práctica de los resultados de la investigación a una medicina 4P (predictiva, personalizada, preventiva y participativa) es una de las fortalezas de la FPGMX. Su actividad está alineada directamente con la iniciativa 1+M Genomes, contribuyendo a posicionar a España en todos los paquetes de trabajo de la iniciativa. A través de la participación en el Programa de Genómica IMPaCT, han integrado sus infraestructuras de genotipado y secuenciación en una estructura de red con capacidad en este momento para proporcionar respuestas al sistema de investigación y salud del país. La conexión con varias iniciativas europeas e internacionales de medicina personalizada, con las cuales se pretende que España sea un ejemplo de transferencia de datos genómicos a pacientes, permite la visibilidad de las actividades de la FPGMX en la sociedad, incluyendo numerosas asociaciones de pacientes, sociedades científicas, consorcios y organizaciones internacionales.

VII.- Dotaciones necesarias:

Tarea	Concepto	Importe global
1	Refuerzo de RRHH para análisis de datos de 300 pacientes	62.500€
2	Secuenciación de nuevos pacientes	60.000€ (n=100)
3	Metiloma completo utilizando la técnica de arrays	17.500€ (n=50)
4	Transcriptoma completo utilizando la técnica de arrays	10.000€ (n=50)
Importe global		150.000€

VIII.- Justificación del presupuesto:

La contratación de una persona dedicada exclusivamente a la obtención de información detallada de los 300 pacientes participantes y al análisis genético aplicando protocolos de análisis no habituales en la rutina diagnóstica es fundamental por varias razones.

En primer lugar, la obtención de información detallada de los pacientes es crucial para comprender completamente su historial médico, antecedentes familiares y síntomas actuales. Esto es especialmente relevante en el caso de pacientes con problemas genéticos no identificados, donde cada detalle puede ser importante para llegar a un diagnóstico preciso.

En segundo lugar, la aplicación de protocolos de análisis genético no habituales puede ser necesaria para identificar mutaciones genéticas raras o poco conocidas que podrían estar relacionadas con la enfermedad del paciente. Estos protocolos pueden incluir técnicas

avanzadas de secuenciación genómica o análisis epigenéticos, que pueden proporcionar información adicional que no se obtendría mediante métodos diagnósticos convencionales.

Además, la dedicación a tiempo completo de personal formado específicamente en estos protocolos es esencial para garantizar la eficiencia y la calidad en el proceso de análisis. Al tener a alguien dedicado exclusivamente a estas tareas, se minimiza el riesgo de retrasos en el diagnóstico de otros pacientes y se asegura que se sigan los protocolos de análisis de manera rigurosa y precisa.

La contratación de personal experto garantiza un enfoque exhaustivo y de alta calidad en el diagnóstico de pacientes con problemas genéticos no identificados. Esto contribuirá a mejorar la precisión diagnóstica y la atención médica de los pacientes, garantizando un manejo adecuado de los casos más complejos.

Es importante realizar pruebas de metiloma y transcriptoma en un mismo paciente con un problema genético no identificado porque proporcionan información complementaria sobre la expresión génica y la regulación epigenética, lo que puede ayudar a comprender mejor la causa subyacente de la enfermedad.

El metiloma es el conjunto de patrones de metilación del ADN en una célula o tejido, y proporciona información sobre la metilación del ADN, que es un mecanismo epigenético importante que regula la expresión génica. Al analizar el metiloma, podemos identificar regiones del genoma que están hipermetiladas o hipometiladas, lo que puede indicar cambios epigenéticos asociados con la enfermedad. Esto puede revelar alteraciones en la regulación génica que podrían estar relacionadas con el problema genético del paciente.

Por otro lado, el transcriptoma se refiere al conjunto de ARN mensajero (ARNm) producido por una célula en un momento dado, y proporciona información sobre qué genes están siendo transcritos y en qué niveles. El análisis del transcriptoma puede ayudar a identificar genes cuya expresión está alterada en el paciente, lo que podría estar relacionado con la enfermedad. Esto puede revelar cambios en la expresión génica que podrían estar contribuyendo al fenotipo observado.

Es decir, mientras que el metiloma nos proporciona información sobre la regulación epigenética de la expresión génica, el transcriptoma nos ofrece una visión directa de qué genes están siendo transcritos y en qué niveles. Combinar ambas pruebas puede ayudar a identificar los cambios epigenéticos y de expresión génica que están implicados en el problema genético del paciente, lo que podría ser crucial para comprender la base molecular de la enfermedad y desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento más precisas.