



Código actividad: SP230302002

C23/029

CONVENIO DE COLABORACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA DE ONCOLOGÍA:
“ANÁLISIS DINÁMICO DE PERFILES METABOLÓMICOS MEDIANTE ASCA EN CÁNCER DE MAMA Y ENFERMEDAD RESIDUAL”

En Madrid, a 31 de mayo de 2023

REUNIDOS

De una parte: Dña. Sarah Eilis Biel Gleeson en calidad de Directora Gerente, actuando en nombre y representación de la **“Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental Alejandro Otero”** (FIBAO) domiciliada en _____
(en adelante denominada **“la Fundación”**);

De otra parte: **“Roche Farma, S.A.”** Sociedad Unipersonal, (en lo sucesivo denominada también **“Roche”**), domiciliada en _____, representada en este acto por sus apoderados _____;

En señal de aceptación y conocimiento,

El Dr. _____, perteneciente a la UGC. de Oncología del Hospital Universitario de Jaén, será el Investigador Principal y encargado de la correcta ejecución del proyecto.

EXPONEN

- I. Que la Fundación es una organización constituida sin ánimo de lucro, del sector público de la Comunidad Autónoma de Andalucía conforme al artículo 55 de la Ley 10/2005, de 31 de Mayo, de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía y cuyo patrimonio se encuentra afectado, de modo duradero, al desarrollo de la docencia, la investigación científica y el desarrollo tecnológico en Ciencias de la Salud y que se encuentra incluida entre las entidades beneficiarias del mecenazgo relacionadas en los artículos 24 y 25 de la Ley 49/2002, de 23 de Diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo. Que es, asimismo, la entidad responsable del apoyo

y gestión de la investigación en los centros e instituciones sanitarias públicas de las provincias de Almería, Granada y Jaén, según el convenio suscrito con el Sistema Andaluz de Salud (SAS) el 29 de junio de 2020.

Derivado de lo anterior, dentro del marco de lo establecido en el artículo 22 de la Ley 16/2007, de 3 de diciembre, Andaluza de la Ciencia y el Conocimiento y del artículo 4.1d del Real Decreto Legislativo 3/2011 de 14 de noviembre de 2011 por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Consultas del Sector Público, las partes están interesadas en llevar a cabo una colaboración en el desarrollo de actividades de investigación en Salud.

II. Que la Fundación es una entidad sin ánimo de lucro, que incluye entre sus fines fundacionales la colaboración en el desarrollo de la investigación biomédica, y que está desarrollando un proyecto de investigación en el área del cáncer de mama, (en adelante, “el Proyecto”), en el **Hospital Universitario de Jaén, bajo la coordinación del Dr. _____**, con DNI _____, siendo el investigador principal y jefe de servicio de la UGC. de Oncología del Hospital Universitario de Jaén. Y para ello cuenta/contará con la evaluación del Comité correspondiente, quien otorgará, si fuera necesario, la autorización para su realización.

Asimismo, la Dirección Gerencia del Hospital conoce y está de acuerdo con la realización del proyecto científico/experimental.

Por lo tanto, la Fundación está en disposición de suscribir convenios de colaboración con terceros para la mejor financiación del proyecto de investigación.

III. Que Roche es un laboratorio farmacéutico interesado en apoyar los avances biomédicos, y en particular el proyecto identificado en el Expositivo I, a fin de facilitar la difusión del conocimiento sobre el cáncer de mama.

IV. En relación con lo anterior, se adjunta como Anexo I del presente Convenio la memoria/protocolo del proyecto de investigación, como Anexo II el presupuesto global desglosado que incluye la relación de gastos previstos en relación con el proyecto, y como Anexo III la solicitud de colaboración previa emitida por la Fundación.

Y por ello, reconociéndose capacidad suficiente para formalizar el presente convenio de colaboración, las partes

ACUERDAN

Primero.- Objeto

Roche se compromete a realizar una aportación a la Fundación para el buen desarrollo del proyecto identificado en el Expositivo I. La Fundación destinará esos fondos a financiar el citado proyecto en el centro, poniéndolo a disposición del equipo de investigación, todo ello de conformidad con lo establecido en los Anexos I y II adjuntos al presente Convenio.



La aportación de Roche, que tendrá carácter **mayoritario**, se concreta en la cantidad de **CIENTO VEINTE MIL EUROS (120,000€)**, destinados a financiar recursos necesarios para el buen fin del proyecto y tendrá el carácter de irrevocable en la medida en que éste efectivamente se realice con el alcance previsto. Dicha cantidad se ingresará en la cuenta corriente de FIBAO número

. De la aportación total destinada a la actividad, la Fundación detraerá en el momento del cobro el 15% en concepto de costes indirectos (Overhead), según la estipulación séptima, apartado 5.1 del Convenio con fecha 29 de junio de 2020 entre el Servicio andaluz de Salud y la Red de Fundaciones Gestoras de Investigación del SSPA.

Segundo.- Forma de pago

La cantidad indicada, será facturada a Roche por la Fundación según el siguiente calendario:

- **33,3% a la firma del contrato**
- **33,3% Finales del 2024**
- **33,3% Finales del 2025 sujeto a entrega de memoria fin de actividades**

Roche abonará la factura o documento equivalente para pago en los 60 días siguientes a su fecha de emisión a la siguiente cuenta bancaria **IBAN** , de titularidad de la Fundación.

Sin perjuicio de lo anterior, la Fundación se compromete a devolver a Roche la cantidad aportada si finalmente no se llegara a realizar el proyecto, o bien a ajustarla, si se realizase con un alcance inferior al inicialmente previsto.

Roche podrá solicitar a la Fundación un informe justificativo del desarrollo del proyecto, para justificar el buen fin de los fondos, sin que esta información pueda considerarse un beneficio/derecho para Roche.

Tercero.- Duración

La duración del presente convenio se establece por el período de **tres (3) años** la firma del presente acuerdo. No obstante, la anterior, la Fundación deberá entregar la memoria de actividades antes de la finalización de dicho plazo –preferiblemente en el plazo máximo de cuatro meses–, para contar con tiempo suficiente para analizar la misma y tramitar el pago final previsto en la Cláusula segunda. Para prórrogas de la colaboración, será necesaria la formalización de la misma por ambas partes.

Cuarto.- Conflicto de interés. Transparencia

Tanto Roche como la Fundación cumplirán en todo momento con la legislación aplicable, sin que conozcan conflicto de interés alguno que pudiera evitar la aceptación y entrega de esta colaboración. Asimismo, serán transparentes en todo momento en relación con la misma.



En ningún caso se entrega ni se recibe esta cantidad para un uso o beneficio personal o para influir en la prescripción, dispensación, venta o recomendación de ningún medicamento ni otro producto de Roche.

La Fundación declara, asimismo, que el importe de esta colaboración, sumada a cualesquiera otras que pueda recibir de Roche a lo largo de este año, no superarán el 30% de sus ingresos o presupuesto para dicho período.

El presente acuerdo en ningún caso significará o justificará la existencia de una relación laboral o de dependencia entre las partes.

Esta aportación será publicada en la web de Roche conforme a lo establecido en el Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, dado que se trata de una aportación a una entidad considerada como Organización Sanitaria, a los efectos del citado Código.

Quinto.- Confidencialidad. Datos personales

Ambas partes mantendrán la confidencialidad sobre las informaciones y documentos a los que accedan como consecuencia de la colaboración aquí reflejada, salvo que se trate de información de dominio público o cuente con la autorización expresa de la otra parte. Esta obligación de confidencialidad se mantendrá por un período de cinco (5) años. Este compromiso de confidencialidad no será aplicable respecto de aquellas informaciones que las partes ya conocieran y no estuvieran obligados a mantenerlas confidenciales.

En cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y del Reglamento UE 2016/679, ambas Partes quedan informadas de forma inequívoca y precisa de que los datos de carácter personal que se facilitan en el presente Contrato, así como cualesquiera otros que sean facilitados a lo largo de la relación que en el mismo se establece, se integrarán en un fichero de datos informatizado de la responsabilidad, respectivamente, de cada una de las Partes y podrán ser utilizados para la gestión y cumplimiento adecuado de las relaciones que en el presente Contrato se establecen y la gestión de los cobros y pagos consecuencia de los mismos, en caso de haberlos. Únicamente tratarán los datos personales para el cumplimiento de las finalidades descritas anteriormente, respetando en todo caso la legislación vigente.

Los interesados podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación, limitación, portabilidad y oposición, cuando corresponda, mediante carta o escrito dirigido a la dirección de correo: spain.datospersonales@roche.com, identificándose mediante nombre, apellidos y fotocopia del DNI. Asimismo, se podrá contactar con la Agencia Española de Protección de Datos.

En todo caso Roche no tendrá acceso a datos de carácter personal relativos al propio proyecto científico que no hayan sido previamente disociados, impidiendo la identificación de individuos concretos.



Sexto.- Otros pactos

Este acuerdo comprende todos los pactos entre las partes relativos a la colaboración en la financiación del proyecto y sustituye cualquier acuerdo anterior con el mismo objeto, tanto verbal como escrito. Ninguna de las partes estará facultada para ceder este acuerdo o parte de él a un tercero sin la autorización previa por escrito de la otra parte.

La Fundación se compromete a hacer constar y a difundir de forma razonable y adecuada la colaboración de Roche, mediante la mención de Roche, o la exhibición de su logotipo, en las comunicaciones orales o escritas sobre el desarrollo del proyecto. Roche proporcionará, en su caso, los materiales impresos necesarios al efecto (cartelería, etc.). Dicha mención no se considerará un beneficio para Roche.

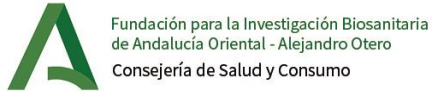
El presente convenio se acoge a la regulación prevista en el artículo 25 y concordantes de la Ley 49/2002 de 23 de diciembre, regulándose por lo aquí expresamente pactado y, en lo no previsto, por lo establecido en la citada Ley y en la demás legislación aplicable.

Y en prueba de conformidad lo firman las partes por duplicado y a un solo efecto, en el lugar y la fecha arriba indicados.

Por FIBAO

Dña. Sarah Eilis Biel Gleeson

Por **ROCHE FARMA, S.A.U.**



En señal de aceptación y conocimiento,

Investigador Principal

PROCESAMIENTO DINÁMICO DE DATOS ÓMICOS:

UTILIDAD DEL ANÁLISIS – ANOVA DE COMPONENTES SIMULTÁNEOS (ASCA)

Entidades:

Hospital Universitario de Jaén

Universidad de Granada

Resumen:

La incorporación de las ciencias -ómicas en el estudio de alteraciones moleculares en cáncer ha proporcionado diferentes plataformas analíticas, como la secuenciación masiva o la espectrometría de masas, que permiten optimizar la información pronóstica y predictiva sobre los subgrupos tumorales, así como proporcionar potenciales dianas terapéuticas eficaces. Sin embargo, la gran diversidad y el enorme tamaño de los datos -ómicos requieren de tecnologías innovadoras en el tratamiento y manejo de datos (*"big data"* e inteligencia artificial) para extraer conclusiones que verdaderamente supongan un avance en el ámbito de la biología y la biomedicina. Es por ello que, en el presente proyecto, se incorpora un análisis novedoso de estos datos teniendo en cuenta la evolución temporal del cáncer de mama metastásico.

Los perfiles de datos moleculares potencialmente alterados que se pueden obtener a partir de los análisis -ómicos mediante secuenciación y metabolómica, se pueden considerar como las firmas moleculares específicas del estado fisiológico del paciente. En este contexto, es fundamental la compleja red de interacciones que ocurren durante la expresión genética y epigenética y su asociación con el conjunto de moléculas pequeñas (<1.5 kDa), productos finales e intermediarios del metabolismo celular. Concretamente, los datos metabolómicos permiten conectar la información genotipo-fenotipo. En última instancia, la identificación de familias de compuestos alterados específicos de un estado fisiopatológico, permitiría la creación de algoritmos de predicción a la hora de diagnosticar la enfermedad, escoger un mejor tratamiento, así como poder anticiparse a posibles resistencias y/o recaídas.

Para los análisis de datos -ómicos, aunque existen estrategias determinadas para cada tipo de ómica (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc.), se pueden reutilizar muchas técnicas empleadas en las diferentes áreas. En particular, el análisis multivariante recientemente desarrollado por Smilde et al., el cual combina metodologías por análisis de componentes principales (PCA) y análisis de varianza (ANOVA), es específicamente adecuado

para analizar conjuntos de datos con un diseño experimental complejo, como es la medición simultánea de muchas variables respuesta o el análisis de datos obtenidos en estudios con intervenciones longitudinales. Es decir, es de vital importancia analizar metadatos, no sólo de forma puntual, sino inferir cuál va a ser su evolución temporal. Dada la importancia que supone avanzar en las técnicas de prevención, detección y tratamiento de esta enfermedad, se plantea el desarrollo del presente proyecto, a fin de poner a disposición del Sector Salud una solución tecnológica basada en IA mediante un análisis estadístico-integrativo de muestras procedentes de pacientes con cáncer de mama metastásico.

En base a estos antecedentes, los objetivos de este proyecto basado en inteligencia artificial quedan definidos en:

1. **Desarrollar** un algoritmo de predicción de recaída precoz del cáncer de mama, a partir de la integración de datos -ómicos, en una plataforma tecnológica de análisis longitudinal en el tiempo.
2. **Integrar** el valor de las terapias anti-diana en el impacto que puedan tener en la supervivencia, basado en el análisis continuo de datos -ómicos.
3. **Analizar** la viabilidad del análisis de datos -ómicos temporal mediante ASCA frente a estrategias estadísticas del estado del arte (como ANOVAs independientes y el FDR).

Antecedentes:

Los objetivos en medicina de precisión se basan en diseñar y optimizar las vías para el diagnóstico, la intervención terapéutica y el pronóstico mediante el uso de grandes conjuntos de datos biológicos multidimensionales que capturen la variabilidad individual desde todas las "perspectivas -ómicas" que interaccionan en un organismo. Esto ofrece a los médicos la oportunidad de adaptar más cuidadosamente las intervenciones tempranas, ya sean de naturaleza terapéutica o preventiva, de manera individualizada a cada paciente^{1,2}.

Aprovechando las capacidades informáticas de alto rendimiento, los algoritmos de inteligencia artificial (IA) ahora pueden lograr un éxito razonable en la predicción del riesgo en ciertos cánceres y enfermedades cardiovasculares a partir de los datos clínicos y biológicos multidimensionales disponibles. En este campo, la convergencia de la IA y la medicina de precisión promete revolucionar la atención médica. Los métodos de medicina de precisión identifican fenotipos de pacientes que tienen respuestas menos comunes al tratamiento o necesidades únicas de atención médica. La IA aprovecha la computación sofisticada y la inferencia para generar información, permite que el sistema razone y aprenda, y permite la toma de decisiones de los médicos a través de la inteligencia aumentada³. La literatura reciente

sugiere que la investigación traslacional que explora esta convergencia ayudará a resolver los desafíos más difíciles que enfrenta la medicina de precisión, especialmente aquellos en los que los determinantes genómicos y no genómicos, combinados con la información de los síntomas del paciente, la historia clínica y los estilos de vida, facilitarán el diagnóstico y el pronóstico personalizados⁴.

En los últimos años, las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento brindan una oportunidad sin precedentes para representar muestras de cáncer en múltiples niveles moleculares. La integración y el análisis de estos conjuntos de datos multiómicos es un paso crucial y crítico para obtener conocimiento procesable en un marco de medicina de precisión. Para ello, es necesario saber explotar los conjuntos de datos multiómicos para impulsar la oncología de precisión, así como también conocer las limitaciones actuales en el desarrollo de la integración de estos datos⁵.

Recientemente, la identificación de alteraciones genéticas ha permitido establecer diagnósticos de base biomolecular en oncología⁶. En este campo, la implementación de tecnologías -ómicas de alto rendimiento, como la secuenciación de próxima generación (Next Generation Sequencing, NGS), ha sido esencial para el análisis de bajo coste de genes y mutaciones en la práctica clínica, así como para la innovación de medicamentos específicos de subgrupos (medicina de precisión)⁷. Sin embargo, la acción aislada de un gen individual no permite comprender de manera integral nuestro sistema biológico.

En este contexto, es fundamental establecer la compleja red de interacciones que ocurren durante la expresión genética y epigenética y su asociación con el conjunto de moléculas pequeñas (<1.5 kDa), productos finales e intermediarios del metabolismo celular. El metaboloma representa el final del eslabón y juega un papel en la fisiología como puente entre genotipo y fenotipo. Su alteración puede ser debida a diferencias genéticas, enfermedad o estímulos medio ambientales. Por lo tanto, su estudio puede proporcionar nuevas vías biológicas involucradas en el comportamiento del cáncer, así como metabolitos determinantes en la respuesta al tratamiento.

En el momento actual, la metabolómica es un área de investigación en plena expansión que proporciona la detección y cuantificación en los niveles de metabolitos presentes en biopsias líquidas⁸. De esta manera, la información dinámica que proporciona permite enriquecer el conocimiento que aporta la genómica sobre la enfermedad, de manera poco invasiva^{9,10}. Los análisis metabolómicos se pueden dividir en dos grupos, los estudios mayoritarios con enfoques no dirigidos que permiten el descubrimiento de biomarcadores y los enfoques dirigidos. Los

primeros se ven limitados por el diseño experimental y la necesidad de su validación en cohortes independientes de gran tamaño. Sin embargo, los dirigidos aparecen con mayor frecuencia en estudios traslacionales con aplicaciones clínicas, ya que proporcionan la detección e identificación de cientos de metabolitos simultáneamente, así como la cuantificación absoluta que favorece la combinación de los datos metabolómicos con datos de otras tecnologías -ómicas, conocida como integración multi-ómica^{11,12}.

Concretamente en nuestro proyecto, se plantea el desarrollo de un algoritmo predictivo de recaída en cáncer de mama mediante la implementación de inteligencia artificial. Es de gran relevancia considerar las ventajas que suponen en el estudio del cáncer las estrategias multi-ómicas. Concretamente, nuestra propuesta permitirá que los datos metabolómicos se integren con la información obtenida mediante análisis por NGS, proporcionando las características específicas de la recaída en cáncer de mama, pudiendo ser representadas en una red de manera correlacionada y asignada a un perfil patológico y su evolución.

La gran diversidad y el enorme tamaño de los datos -ómicos requieren de tecnologías innovadoras en el tratamiento y manejo de datos (“*big data*” e inteligencia artificial) para extraer conclusiones que verdaderamente supongan un avance en el ámbito de la biología y la biomedicina. Es por ello que, en el presente proyecto, se incorpora un análisis novedoso de estos datos teniendo en cuenta la evolución temporal: el análisis por ANOVA de componentes simultáneos – ASCA¹³. A partir del concepto de ANOVA, ASCA se basa en los siguientes pasos: 1) factorización de los datos en función de factores/interacciones del diseño experimental; 2) prueba de significancia (basada en pruebas de permutación) por factores/interacciones; 3) visualización de los factores/interacciones estadísticamente significativos, mediante el uso del análisis de componentes principales (Principal Component Analysis, PCA), el cual permite entender la separación entre niveles; y, de manera opcional, 4) pruebas post-hoc de los diferentes niveles usando intervalos de confianza. ASCA es un método recientemente desarrollado para el análisis multivariante de datos producidos a partir de experimentos complejamente diseñados. Las asociaciones entre los factores/interacciones del diseño experimental y las variables medidas del conjunto de datos, son típicamente identificadas mediante pruebas de significancia; concretamente, la estrategia más utilizada es a partir de pruebas de permutación^{14,15}.

En casos de experimentos con gran número de variables de estudio, la aproximación “holística” que proporciona el ASCA, al considerar todas las variables, puede pasar por alto efectos codificados por unas pocas variables. En este sentido, proponemos llevar a cabo un método que

generaliza ASCA a través de la selección de variables (VASCA), aumentando su potencia estadística sin aumentar el riesgo de error Tipo-I. Este método es evaluado con simulaciones sobre un conjunto de datos reales de un experimento clínico multiómico y proporciona mayor utilidad en el análisis exploratorio de datos en comparación con el conocido método de análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (Partial Least Squares Discriminant Analysis, PLS-DA). Además, VASCA también proporciona mejores resultados en la selección de variables basada en pruebas de significancia múltiple en comparación con la tasa de descubrimiento de falsos positivos (False Discovery Rate, FDR) ó con el propio ASCA¹⁶.

Hipótesis:

Nuestra hipótesis se basa en que el **análisis dinámico de los datos -ómicos** en pacientes diagnosticadas de **cáncer** de mama metastásico y su **integración en plataformas de inteligencia artificial aumenta la capacidad de predecir el riesgo de recaída**, así como la **predicción de respuesta al tratamiento**.

Necesidad y objetivos:

La presente propuesta surge de la **necesidad existente de desarrollar plataformas de inteligencia artificial que permitan conocer las vías moleculares y metabólicas implicadas en aquellos casos de pacientes que recaen a las terapias dirigidas a las dianas genéticas en cáncer**. La expresión fenotípica de las alteraciones moleculares puede correlacionarse con distintos perfiles metabolómicos, que pueden ser determinantes a la hora de identificar procesos de resistencia o sensibilidad a las terapias de elección. Así, el estudio de asociación genético-metabolómico tiene como objetivo la validación de paneles biomarcadores, a partir de los cuales, mediante algoritmos por inteligencia artificial, se desarrollará una plataforma dinámica que permita aumentar la capacidad pronóstica y de respuesta de las dianas terapéuticas identificadas en cada paciente.

El objetivo general de esta propuesta es desarrollar un algoritmo de predicción de recaída precoz del cáncer de mama, a partir de la integración de datos -ómicos, en una plataforma tecnológica de análisis longitudinal en el tiempo.

A partir de la consecución de este objetivo, se definen los siguientes objetivos secundarios:

1. Integrar el valor de las terapias anti-diana en el impacto que puedan tener en la supervivencia, basado en el análisis continuo de datos -ómicos.

2. Analizar la viabilidad del análisis de datos -omicos temporal mediante el (V)ASCA frente a estrategias estadísticas convencionales.

Plan de trabajo y metodología:

Para la consecución del presente proyecto se llevarán a cabo las siguientes actividades:

1. Extracción – preparación – preprocesamiento de datos

Esta fase incluye la recolección de los datos de secuenciación genética previamente realizada y el pipeline bioinformático hasta la determinación de SNPs, CNVs o bien datos binarios de ausencia/presencia de mutaciones, así como los datos obtenidos mediante cromatografía acoplada a espectrometría de masas hasta la identificación de metabolitos.

1.1 Datos de entrada: estructurados y no estructurados.

Se definirá tipología y estructura de todos los datos de los pacientes participantes en el proyecto tanto estructurados (genómica, metabolómica) como no estructurados (historial clínico).

1.2 Diseño de los datos de entrada

Creación de los formatos de entrada para cada parte de la cadena -ómica de tal forma que se pueda comenzar a trabajar en la ingesta de estos datos, así como en los formatos de intercambio de archivos.

1.3 Recogida y filtrado de datos

Definición y despliegue de infraestructura común para intercambiar datos recogidos. Filtrado automático de estos datos según características generales.

1.4 Validación, limpieza y extracción de datos estructurados

Cuando los datos comiencen a fluir, se procederá a la validación automática de los mismos, así como a su limpieza y preparación para ser ingeridos por los algoritmos de aprendizaje automático.

2. Análisis de Datos

Elaboración del análisis con ASCA y distintas variantes de modelos de descomposición de ANOVA con medidas repetidas, y estimación del rendimiento. El objetivo es establecer la

capacidad de los datos multi-ómicos obtenidos y de los modelos de aprendizaje automático para predecir la de recaída precoz del cáncer de mama.

2.1 Implementación y desarrollo de algoritmos de “machine learning” seleccionados

Partiendo de la lista de algoritmos con potencial para este caso de uso, se desarrollarán todos ellos en el lenguaje de programación Python. Una vez desarrollados, se ejecutarán todos ellos para tratar de obtener los mejores resultados posibles en cada uno de ellos.

2.2 Comparativa de algoritmos desarrollados para selección final por medio de métricas objetivas

Para seleccionar el mejor o los mejores algoritmos, dado este caso de uso, se empleará un grupo de pacientes de evaluación que habrá sido previamente reservado a tal efecto, de tal forma que se puedan validar los resultados obtenidos.

2.3 Depuración y optimización del algoritmo final seleccionado

Optimización en cuanto a recursos computacionales, complejidad y tiempo de ejecución del algoritmo seleccionado para facilitar su implementación dentro de una plataforma comercial.

2.4 Generación de datos de salida en base a la ejecución del algoritmo diseñado, desarrollado y depurado

Automatización del lanzamiento del proceso de inferencia del algoritmo seleccionado para que, partiendo del historial clínico y datos de las distintas -ómicas, se pueda generar un resultado automático.

3. Creación del prototipo de herramienta

Esto incluye el análisis de requerimientos funcionales y no funcionales, el diseño, la implementación y pruebas de los algoritmos diseñados. Se realizará el prototipo de herramienta en un lenguaje abierto, como Python.

3.1 Integración de algoritmos desarrollados con la infraestructura de la plataforma

Obtenidos los algoritmos de aprendizaje automático necesarios para la inferencia basada en las asociaciones descubiertas, se integrarán en la plataforma final para su uso automático y sin intercesión humana.

3.2 Evaluación final con proceso completo integrado en la plataforma para casos de uso real

Evaluación end-to-end desde la incorporación de un nuevo caso (historial clínico y datos -ómicos) hasta la inferencia del desenlace esperado y mejores recomendaciones.

3.3 Detección de problemas y puntos críticos de mejora

Tarea conjunta que consistirá en encontrar puntos de mejora y fallos críticos para jerarquizarlos y finalizar el desarrollo del sistema.

3.4 Fine tuning sobre problemas detectados

Mejora de los modelos obtenidos para aumentar la precisión posible gracias a la retroalimentación de los distintos participantes: clínico-asistencial-analistas.

3.5 Despliegue final del sistema

Referencias:

1. Putignani, L., Gasbarrini, A. & Dallapiccola, B. Potential of multiomics technology in precision medicine. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **35**, 491–498 (2019).
2. Lewis, J. E. & Kemp, M. L. Integration of machine learning and genome-scale metabolic modeling identifies multi-omics biomarkers for radiation resistance. *Nat. Commun.* **12**, (2021).
3. Mesko, B. The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* **2**, 239–241 (2017).
4. Johnson, K. B. *et al.* Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin. Transl. Sci.* **14**, 86–93 (2021).
5. Dlamini, Z., Francies, F. Z., Hull, R. & Marima, R. Artificial intelligence (AI) and big data in cancer and precision oncology. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **18**, 2300–2311 (2020).
6. Verret, B., Sourisseau, T., Stefanovska, B., Mosele, F. & Tran-dien, A. The Influence of Cancer Molecular Subtypes and Treatment on the Mutation Spectrum in Metastatic Breast Cancers. *Cancer Res.* **80**, 3062–3070 (2020).
7. Brown, N. A. & Elenitoba-johnson, K. S. J. Enabling Precision Oncology Through Precision Diagnostics. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **15**, 97–121 (2020).
8. Trivedi, D. K., Hollywood, K. A. & Goodacre, R. Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world. *New Horizons Transl. Med.* **3**, 294–305 (2017).
9. Jacob, M., Lopata, A. L., Dasouki, M. & Abdel Rahman, A. M. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom. Rev.* **38**, 221–238 (2019).
10. Clish, C. B. Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. *Mol. Case Stud.* **1**, a000588 (2015).

11. Subramanian, I., Verma, S., Kumar, S., Jere, A. & Anamika, K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform. Biol. Insights* **14**, 7–9 (2020).
12. Gomez-Llorente, M. A. *et al.* A Multi-Omics Approach Reveals New Signatures in Obese Allergic Asthmatic Children. *Biomedicines* **8**, 1–16 (2020).
13. Diaz, C. *et al.* Predicting dynamic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a novel metabolomics approach. *Mol. Oncol.* 1–14 (2022) doi:10.1002/1878-0261.13216.
14. Camacho, J., Díaz, C. & Sánchez-Rovira, P. Permutation tests for ASCA in multivariate longitudinal intervention studies. *J. Chemom.* 1–16 (2022) doi:10.1002/cem.3398.
15. Camacho, J., Smilde, A. K., Saccenti, E., Westerhuis, J. A. & Bro, R. All sparse PCA models are wrong, but some are useful. Part II: Limitations and problems of deflation. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **208**, 104212 (2021).
16. Camacho, J., Vitale, R. & Morales-jimenez, D. Variable-Selection ANOVA Simultaneous Component Analysis (VASCA). 1–8 (2022).

Miembros participantes:

La Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Alejandro Otero (FIBAO) es una fundación sin ánimo de lucro especializada en la gestión integral de la Investigación Biosanitaria que forma parte de la Red de Fundaciones Gestoras de Investigación del Sistema Sanitario Público Andaluz.

FIBAO se constituye como una fundación del Sector Público de la Comunidad Autónoma de Andalucía para la gestión de los recursos de investigación, sin perjuicio de sus objetivos público-sociales, y sin fin de lucro, que por voluntad de sus creadores tiene afectado de modo duradero su patrimonio a la realización de los fines de interés general a que se hace mención y se somete a la voluntad fundacional expresada en sus Estatutos.

El objeto de la Fundación es la gestión y la promoción de la investigación biomédica, así como potenciar la promoción profesional. En cualquier caso, la planificación de las actividades de la Fundación tendrá en consideración las necesidades sociales del Área y se adaptará a las directrices e instrucciones de ámbito superior.

FIBAO ofrece una plataforma de servicios que cubre toda la cadena de valor de la investigación Biomédica, desde el descubrimiento hasta su aplicación en la mejora de la salud de las personas,

con la aspiración de ser un agente facilitador y de apoyo de los grupos de investigación biomédica, así como un vehículo de valorización y transferencia de los resultados de la investigación a la industria y a la sociedad.

Composición y trayectoria del equipo

El Grupo de Investigación del Hospital Universitario de Jaén (GI-HUJ), gracias a su amplio conocimiento oncológico, tendrá funciones de coordinación, gestión y seguimiento de los pacientes con cáncer de mama metastásico, además de la elaboración de las bases de datos y de velar por el correcto uso y almacenamiento de los datos y sus aspectos éticos. Cabe destacar la complementariedad con el trabajo realizado en la Fundación MEDINA, con quien tiene varios trabajos publicados y en desarrollo.

- **Pedro Sánchez Rovira IP-Coordinador del proyecto:** Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla (1995). Facultativo especialista de oncología del HUJ, donde desarrolla labores de Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica desde 2005. Amplia trayectoria investigadora en el ámbito hospitalario, participa en más de 100 ensayos clínicos y estudios observacionales. Investigador principal (IP) de 10 proyectos financiados de forma competitiva, forma parte de grupos de investigación tanto nacional como internacional. Autor de más de 50 artículos de alto factor de impacto, guías de práctica clínica, 1 patente internacional, director de tesis doctorales, colabora activamente en programas de máster y doctorado, y participa como asesor científico en diversos foros.

- **Alicia Cano Jiménez:** Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada (2013) y Facultativo Especialista Adjunto en Oncología Médica en el Hospital Universitario de Jaén desde el año 2019. Actualmente dedicada en concreto a cáncer de mama, siendo investigadora principal y subinvestigadora de diversos ensayos clínicos fase II y fase III en el Hospital de Jaén relacionados con dicha patología oncológica. Autora de diversas comunicaciones nacionales.

- **Leticia Díaz Beltrán:** Doctora en Biología Molecular y Celular por la Universidad de Jaén (2021). Primer Premio Nacional Fin de Carrera (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, BOE 25 de Julio de 2002). Amplia trayectoria como investigadora traslacional en Biología de Sistemas, tanto en el ámbito académico, centrada en la identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas en autismo desde 2013 a 2015 (Centro de Informática Biomédica de la Universidad de Harvard; División de Medicina de Sistemas de la Universidad de Stanford), como en el marco empresarial, en el desarrollo de un sistema de detección precoz de esclerosis múltiple (2016, Health Engineering S.L.). Desde 2017 trabaja como Coordinadora de Investigación Clínica y Traslacional en el GI-HUJ, participando en varios proyectos con financiación competitiva. Autora de

numerosas publicaciones en revistas de alto impacto, capítulos de libros y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

- **Carmen González Olmedo:** Graduada en Ciencias Biomédicas y Máster en Investigación Traslacional y Medicina Personalizada (2011-2017). Forma parte del GI-HUJ como investigadora traslacional en el ámbito de la metabolómica del cáncer y coordinación de proyectos desde 2020. Autora de publicaciones en revistas científicas y presentación en congresos.

- **Rafael J Luque Barona:** Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Jaén y Director Científico del Nodo de Jaén del Biobanco del SSPA desde 2017. Miembro del grupo PAIDI. Coautor de más de 40 publicaciones indexadas en Pubmed. Participante en más de 10 proyectos de investigación en uropatología de la SEAP y la ESP.

- **Adela Sabio González:** Licenciada en Medicina por la UAM, Máster en Antropología Física y Forense por la Universidad de Granada y Médico Interno Residente en Anatomía Patológica en la Unidad Provincial Intercentros de Granada, en el Hospital Universitario San Cecilio. Abierto proyecto de investigación en colaboración con el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Granada para la evaluación de la prevalencia de la lesión axonal difusa en distintas patologías, en patología forense de origen traumático y en casos de elongación cervical.

El grupo de investigación Computational Data Science Laboratory (CoDaS Lab, <https://codas.ugr.es/>) de la Universidad pública de Granada (UGR), dirigido por el Catedrático José Camacho, cuenta con amplia experiencia en técnicas para el análisis de datos, con experiencia en el análisis bioestadístico de datos metabolómicos, diseño de experimentos, interpretación de resultados en modelos univariantes (ANOVA) y multivariantes (PCA, PLS-DA, ASCA, sparse), identificación de biomarcadores con técnicas de selección de variables, estimación de significancia estadística y otras capacidades similares para el tratamiento de datos ómicos. En particular, el CoDaS Lab tiene capacidad de usar herramientas del estado del arte (PLS-Toolbox, SIMCA, MetaboAnalyst, etc.) o diseñar nuevos algoritmos ajustados al problema de análisis. Dichos algoritmos son organizados dentro de la MEDA Toolbox (paquete de software libre sobre Matlab puesto a disposición de la comunidad. Dentro del proyecto, el CoDaS Lab será el encargado del análisis de requisitos, diseño y desarrollo de un prototipo de herramienta de análisis y estimación de recaída precoz del cáncer de mama, a partir de la integración de datos ómicos.

Composición y trayectoria del equipo

- **José Camacho:** Profesor del Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones e investigador en el Centro de Investigación en Tecnologías de la Información y la Comunicación, de la Universidad de Granada, España. Es ingeniero en Informática por la Universidad de Granada (2003) y doctor por la Universidad Politécnica de Valencia (2007). Trabajó como investigador postdoctoral en la Universidad de Girona y fue investigador Fulbright en 2018 en el Dartmouth College, Estados Unidos. Se especializa en extraer conocimiento de los datos y el diseño de nuevos algoritmos para hacerlo. Cuenta con más de 100 publicaciones, la mitad de ellas en revistas de impacto (JCR).

Análisis de metabolómica	
Precipitación y extracción de metabolitos en muestras de plasma de pacientes con cáncer de mama metastásico	12.520,00 €
Desarrollo de metodología LC-MS: cuantificación de metabolitos implicados en las vías moleculares anti-diana	9.500,00 €
Análisis dirigido de las muestras de plasma	14.250,00 €
Análisis de datos metabolómicos	15.650,00 €
Análisis de secuenciación	
Calibración equipo NGS	9.500,00 €
Kits para análisis secuenciación	11.500,00 €
Materiales fungibles	10.250,00 €
Análisis bioinformático	
Preprocesamiento de datos	20.660,00 €
Preparación de algoritmos de integración	27.700,00 €
Creación del prototipo de herramienta	17.640,00 €
Otros	
Mantenimiento de muestras Biobanco	2.250,00 €
Total	151.420,00 €



Roche Farma S.A.
c/Ribera del Loira, 50
28042 - Madrid

**SOLICITUD COLABORACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN PROYECTO CIENTÍFICO
O FORMATIVO/INFORMATIVO**

Área terapéutica: ONCOLOGIA
CCAA: Andalucía

Asunto: Colaboración económica para apoyar el Proyecto Analisis dinamico de perfiles
metabolómicos mediante ASCA en cáncer de mama y enfermedad residual
Entidad Solicitante: FUND.INVEST.BIOSANITARIA AND.OR.
Denominación (Fundación, Asociación o Sociedad Científica): Fundación

CIF: G18374199

Objeto de la entidad: i.e entidad sin ánimo de lucro, de carácter científico y
educacional

Fundación sin ánimo de lucro especializada en la gestión integral de la 8nvestigacion biota
Italia que forma parte de la red de fundaciones gestoras de investigación del servicio
sanitario andaluz

Número de profesionales sanitarios que integra (no aplica para las Fundaciones):

- 0-10 profesionales sanitarios
- 11-50 profesionales sanitarios
- Más de 50 profesionales sanitarios
- No aplica (Fundaciones)

Persona de contacto en la entidad (Fundación, Asociación o Sociedad Científica)

Fecha estimada de inicio: 24/1/2023

Duración estimada: 3 años (año/s)

Se adjunta Memoria del Proyecto

Detalle del presupuesto total necesario para la realización del proyecto desglosado por partidas

Cantidad solicitada a Roche: 120.000

La cantidad solicitada a Roche supone una aportación:

- Mayoritaria (>50%)
 Minoritaria (50%)

¿Roche obtendrá derechos o contraprestaciones por esta colaboración?

- Sí (en caso de marcar indicar a continuación detalle de las mismas).
 No

Nobre y apellido: Pedro Sanchez Rovira

Vinculación:

- Administrador
 Apoderado
 Colaborador

ATENCIÓN: Para respetar la independencia de las entidades con las que colabora, Roche no financiará más del 30% del presupuesto o ingresos anuales de la entidad. Si prevé que pueda superar ese porcentaje, por favor marque esta casilla.

FIRMADO POR	SARAH EILIS BIEL GLEESON	06/06/2023 11:09:03	PÁGINA 21/26
VERIFICACIÓN	UUM32EED2B3YYWQR7EUBC3YDA2RQFU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



GUÍA PARA EL USO DEL SISTEMA DOCUSIGN PARA LA FIRMA ELECTRÓNICA CON F. HOFFMANN-LA ROCHE Y OTRAS COMPAÑÍAS DEL GRUPO ROCHE

AVISO LEGAL

Al incluir mi firma electrónica en este acuerdo, consiento expresamente el uso de los medios electrónicos para la contratación electrónica y entiendo que mi firma tendrá el mismo efecto jurídico vinculante que la firma manuscrita.

Asimismo, confirmo que la dirección de correo electrónico que estoy usando es válida para ser notificado e identificado electrónicamente, por ejemplo, a través del sistema DocuSign, y/o para identificarme como firmante del acuerdo. Debiendo informar a Roche en el caso de que mi dirección de correo electrónico cambie.

NOTIFICACIONES PARA EL USUARIO

Ocasionalmente, F. Hoffmann-La Roche y las compañías del Grupo Roche (en adelante referido como nosotros, nuestros o la Compañía) podemos estar obligados por ley a enviarle ciertos avisos o publicaciones por escrito. A continuación, se describen los términos y condiciones para el envío dichos avisos y publicaciones electrónicamente a través del sistema de firma electrónica DocuSign, Inc. (DocuSign). Por favor, lea detenidamente la información que se incluye a continuación y, si resultaran de su satisfacción, acepte estos términos y condiciones y confirme su consentimiento haciendo clic en el botón "Acepto" al final de este documento.

Consecuencias de cambiar de opinión

Para indicarnos que está cambiando de opinión, debe retirar su consentimiento utilizando el formulario de "Retirada de Consentimiento" de DocuSign en la página de firma de un documento de DocuSign en lugar de firmarlo. Esto nos indicará que ha retirado su consentimiento para recibir avisos y publicaciones requeridas por nuestra parte electrónicamente y que ya no podrá usar el sistema DocuSign para recibir los avisos y consentimientos requeridos electrónicamente por nosotros o para firmar electrónicamente nuestros documentos.

Todos los avisos y publicaciones se le enviarán electrónicamente

A menos que nos indique lo contrario de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento, le proporcionaremos electrónicamente a través del sistema DocuSign todos los avisos, publicaciones, autorizaciones, reconocimientos y otros documentos requeridos que deben proporcionarse o ponerse a su disposición durante el curso de nuestra relación con usted. Para reducir la posibilidad de que usted, por descuido, no reciba ninguna notificación o publicación,

preferimos proporcionarle todos los avisos y publicaciones requeridos por el mismo método y a la misma dirección que nos ha proporcionado. Por lo tanto, puede recibir todas las publicaciones y avisos electrónicamente o en formato de papel a través del sistema de entrega de correo en papel. Si no está de acuerdo con este proceso, por favor háganos saber cómo se describe más abajo. También vea el párrafo inmediatamente anterior que describe las consecuencias de su elección de no recibir electrónicamente los avisos y publicaciones.

Cómo contactar con nosotros

Puede ponerse en contacto con nosotros para informarnos sobre posibles cambios en cómo podemos contactar electrónicamente con usted, para solicitarnos determinada información sobre nosotros y para retirar su consentimiento previo para recibir avisos y publicaciones electrónicas. Para hacer esto contacte al remitente que le envió la comunicación.

Para notificarnos su nueva dirección de correo electrónico

Para informarnos de un cambio en su dirección de correo electrónico donde deberíamos enviarle avisos y publicaciones electrónicamente, debe enviarnos un mensaje de correo electrónico al remitente que le envió la comunicación y en el cuerpo de dicha solicitud debe indicar: su dirección de correo electrónico anterior, su nueva dirección de correo electrónico. No requerimos ninguna otra información suya para cambiar su dirección de correo electrónico.

Además, debe notificar a DocuSign, Inc. para que su nueva dirección de correo electrónico se refleje en su cuenta de DocuSign siguiendo el proceso para cambiar el correo electrónico en el sistema DocuSign.

Para retirar su consentimiento

Para informarnos que ya no desea recibir avisos ni publicaciones futuras en formato electrónico, puede rechazar firmar un documento desde su sesión de DocuSign, y en la página siguiente, marcar la casilla que indica que desea retirar su consentimiento.

Reconocimiento de su acceso y consentimiento para recibir notificaciones electrónicamente

Para confirmar que puede acceder a esta información electrónicamente, que será similar a otros avisos y publicaciones electrónicos que le proporcionaremos, por favor verifique que ha podido leer esta publicación electrónica y que también ha podido imprimir en papel o guardar electrónicamente esta página para su futura referencia y acceso o que ha podido enviar esta publicación por correo electrónico y dar su consentimiento a una dirección donde podrá imprimir en papel o guardarla para su futura referencia y acceso. Además, si acepta recibir avisos y publicaciones exclusivamente en formato electrónico en los términos y condiciones descritos anteriormente, háganoslo saber haciendo clic en el botón "Acepto" a continuación.

Al marcar la casilla "Acepto", confirmo que:

- Puedo acceder y leer este documento electrónico CONSENTIMIENTO A LA RECEPCIÓN ELECTRÓNICA DE PUBLICACIONES ELECTRÓNICAS DEL CLIENTE; y
- Puedo imprimir en papel la publicación o guardar o enviar la publicación a un lugar donde puedo imprimirla, para referencia futura y acceso; y
- Hasta que o a menos que notifique al propietario de la cuenta como se describe anteriormente, doy mi consentimiento para recibir exclusivamente por medios electrónicos todos los avisos, publicaciones, autorizaciones, reconocimientos y otros documentos que el propietario de la cuenta debe proporcionar o poner a mi disposición durante el curso de mi relación con ustedes.
- Reconozco la información incluida en la [DocuSign Privacy Policy](#).