

## III. OTRAS DISPOSICIONES

### MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

**12958** *Resolución de 15 de octubre de 2020, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., por la que se publica el Convenio con la Fundación Severo Ochoa, para la promoción e impulso de la investigación en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas.*

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., es un consorcio público de los previstos en los artículos 118 a 127 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, dotado de personalidad jurídica propia y adscrito al Instituto de Salud Carlos III.

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P. y la Fundación Severo Ochoa han suscrito con fecha 9 de octubre de 2020 un Convenio.

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 48.8 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, se dispone su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 15 de octubre de 2020.–La Presidenta del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P., Raquel Yotti Álvarez.

#### ANEXO

**Convenio entre el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P. (CIBER) y la Fundación Severo Ochoa, para la Promoción e Impulso de la investigación en el área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)**

#### INTERVIENEN

De una parte, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P. con domicilio en calle Monforte de Lemos, número 5, 28029 de Madrid y CIF G85296226, representado por don Manuel Sánchez Delgado, con DNI núm. \*\*\*\*6803\*, gerente del mismo y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el notario de Madrid, don Joaquín Corell Corell, el día 15 de noviembre de 2012, con número tres mil seiscientos noventa y ocho de su protocolo (en adelante CIBER).

De otra parte, la Fundación Severo Ochoa, representada en este acto por don Jesús Ávila de Grado en calidad de Presidente, con DNI \*\*\*\*8972\* y con domicilio en calle Nicolás Cabrera, 1, 28049 Madrid y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el notario de Madrid, don Ignacio García-Noblejas Santa-Olalla, el día 17 de febrero de 2020, con el número cuatrocientos setenta y nueve de su protocolo (en adelante FSO).

Las partes se reconocen recíprocamente la capacidad para la firma de este Convenio y, por este motivo,

#### EXPONEN

##### *I. Ámbito normativo*

I. Que corresponde a la Administración General del Estado en virtud de lo establecido en el artículo 149.1.15 de la Constitución, la competencia exclusiva sobre el fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

II. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación científica, por la que se regula la investigación biomédica, contempla el fomento y la promoción de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud y prevé la colaboración y participación para la ejecución de programas o proyectos de investigación.

III. El artículo 47 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, define los convenios como aquellos acuerdos con efectos jurídicos adoptados por las Administraciones Públicas, los organismos públicos y entidades de derecho público vinculados o dependientes o las Universidades públicas entre sí.

IV. Que de acuerdo con la Orden Ministerial SCO/806/2006 de 13 de marzo, por la que se aprueban las bases reguladoras para la concesión de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, establece que los CIBER tienen como objeto:

a. Impulsar la investigación de excelencia en Biomedicina y Ciencias de la Salud que se realiza en el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, mediante el desarrollo y potenciación de estructuras estables de Investigación Cooperativa.

b. Promover y financiar, a través del Instituto de Salud Carlos III, la asociación estable de grupos de investigación pertenecientes a centros de investigación, en las diversas modalidades de Investigación Cooperativa en Red (Centro de Investigación Biomédica en Red y Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud), para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

c. Generar grandes Centros de Investigación traslacional estables, de carácter multidisciplinar y pluriinstitucional, donde se integre la investigación básica, clínica y poblacional, al objeto de desarrollar un único programa común de investigación, focalizado en ciertas patologías que son relevantes para el Sistema Nacional de Salud por su prevalencia o que, debido a la repercusión social de las mismas, son consideradas estratégicas para el mismo.

## II. Fines de las Instituciones

I. Que la FSO es una Organización sin fin de lucro, cultural y privada, para el fomento de la Biología Molecular. El objeto y finalidad de la Fundación es fomentar investigaciones en el área de la Biología Molecular, de manera particular en el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CSIC-UAM), sito en calle Nicolás Cabrera, 1, Universidad Autónoma de Madrid, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid, así como en todo el ámbito del Estado español. La FSO tiene personalidad jurídica propia y nacionalidad española. Su domicilio se establece en Madrid, en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Autónoma de Madrid, calle Nicolás Cabrera, 1, Universidad Autónoma de Madrid, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid.

II. Que el CIBER es un Consorcio constituido por diversas instituciones y centros de investigación con sede social en distintas Comunidades Autónomas, el CSIC, M.P. y el Instituto de Salud Carlos III, O.A, M.P. el cual, de conformidad con el artículo 2 de sus estatutos, es uno de los instrumentos de los que dispone la Administración para alcanzar las metas establecidas en la Estrategia Estatal y en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación para el periodo 2013-2020, así como contempla que son finalidades específicas del Consorcio las siguientes:

a) La realización de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en las áreas temáticas de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Enfermedades Raras, Enfermedades Respiratorias, Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Epidemiología y Salud Pública, Salud Mental, Diabetes y Enfermedades Metabólicas y Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Fragilidad y Envejecimiento Saludable, Enfermedades Cardiovasculares y Cáncer.

b) Contribuir a la resolución de los problemas de la asistencia sanitaria relacionados con dichas áreas.

c) Promover la participación en actividades de investigación de carácter nacional y especialmente de las incluidas en los Programas Marco Europeos de I+D+I y en Horizonte 2020.

d) Promover la transferencia y la explotación económica de resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo para incrementar su competitividad.

e) Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el ámbito de cada área temática de investigación.

### III. Declaración de intenciones

Con base en los fines antes expuestos, es objetivo común a las partes impulsar la investigación y están de acuerdo en la necesidad de colaborar de forma que se impulse y posibilite la participación de los profesionales sanitarios en los grupos de investigación, concretamente, en el área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), por lo que deciden formalizar el presente Convenio que se regirá por las siguientes

### CLÁUSULAS

#### Primera. Objeto del Convenio.

La FSO y el CIBER tienen como finalidad común la promoción de la Investigación Biomédica y más concretamente incentivar e incrementar la Investigación en sus centros asistenciales, aportando datos de investigación en el campo de la Microbiología y más específicamente en el área de Virología, con estudios con modelos de cultivos celulares y con animales, en sus instalaciones de nivel de contención BSL-3, en aquellos asuntos de relevancia para la práctica clínica de diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades víricas, incluyendo enfermedades víricas hepáticas, específicamente el virus de la hepatitis C humana, en sus distintas estirpes y clones aceptados para actividad investigadora pre-clínica. De acuerdo con esta idea la FSO y el CIBER asignarán recursos y coordinarán la labor investigadora en sus centros asistenciales.

En este sentido, ambas partes impulsarán la investigación a través de la coordinación de sus estructuras, de sus conocimientos y de sus disponibilidades, impulsando la participación de los profesionales en la investigación en el área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

#### Segunda. Programa de investigación.

El Convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación del CIBER de fondos a la FSO para la realización del proyecto de Investigación que se adjunta en el Anexo del presente Convenio.

#### Tercera. Ayudas económicas.

a) Las aportaciones económicas que se efectúen por parte del CIBER se destinarán exclusivamente a la realización del proyecto de investigación que se adjunta en el anexo del presente Convenio.

b) La colaboración en el Proyecto de Investigación Secuelas celulares tras la infección por el virus de la Hepatitis C, se traducirá en la financiación de una cuantía total de quince mil (15.000) euros, además, de realizar funciones de asesoramiento, gestión y coordinación con el fin de promover e impulsar el proyecto, de acuerdo con los objetivos y ámbitos de actuación expuestos en la cláusula primera de este Convenio.

c) Del mismo modo, la FSO aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para la realización del proyecto de investigación, descritos en el anexo I del presente Convenio, en concreto realizará las siguientes tareas (algunas de las cuales están ampliadas en el anexo I descripción del Proyecto de Investigación):

- Estudiar la multiplicación del virus de la hepatitis C (en adelante VHC) empleando el clon vírico Jc1.
- Estudiar el efecto de las mutaciones que alteran el «fitness» viral cuantificado por la dinámica de multiplicación del virus (medidas de RNA vírico intracelular y extracelular).
- Estudiar las consecuencias de las mutaciones anteriormente citadas para fenotipos clínicamente relevantes como son la resistencia a agentes antivirales, incluidos antovirales de acción directa (DAAs) actualmente usados en terapia.
- Obtener información sobre la dinámica poblacional que media el fallo terapéutico para poder comparar con datos clínicos derivados de pacientes.
- Analizar cambios epigenéticos [fosforilación de la histona H3 por la Aurora kinasa B (AUKB), determinación de niveles de expresión de los genes AUKB, histona deacetilasas (HDACs) y DNA metil transferasas (DNMTs)], en las células de hepatoma humano una vez eliminada la presencia de virus.
- Estudiar si el tipo de antiviral empleado en la eliminación del virus (combinaciones de inhibidores de acción directa frente a mutágenos letales) puede alterar el patrón de las marcas epigenéticas persistentes en células de hepatoma humano.
- Preparación de protocolos para comparar el efecto antiviral de los DAAs y mutágenos letales aceptados para la práctica pre-clínica.
- Evaluar la eficacia de los protocolos utilizados mediante medidas de infectividad y de RNA vírico a la terminación de cada experimento y tras cinco pases en ciego de los sobrenadantes finales, en las mismas células y condiciones, pero en ausencia de cualquier droga.
- Se examinarán marcadores epigenéticos en las células hospedadoras tras la confirmación de la eliminación (hasta los límites de detección) del virus.
- Relacionar las alteraciones de marcas epigenéticas en las células de hepatoma humano en cultivo con las halladas tras el análisis de tejido hepático humano, de acuerdo con los objetivos troncales del nodo CIBER que suscribe este Convenio.
- Analizar espectros de mutantes por clonaje molecular y secuenciación Sanger y secuenciación masiva (plataforma Illumina Mi Seq) de los virus que se asocian a los cambios epigenéticos anteriormente mencionados.
- Comparar parámetros de diversidad viral (frecuencias de mutación máxima y mínima, entropía de Shannon, distancias de Hamming, etc) para virus con alto y bajo potencial de modificaciones epigenéticas.
- Comparar la composición de los espectros de mutantes en cuanto a tipos de mutaciones (transiciones frente a transversiones; sinónimas y no sinónimas, aceptabilidad de los cambios de aminoácido) y representación de mutaciones minoritarias en las bases de datos de pacientes infectados.
- Conexionar entre dinámica poblacional del VHC observada en el sistema modelo de células Huh-7.5 con la dinámica del VHC en pacientes infectados.

#### Cuarta. *Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa.*

La composición de la Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa será la siguiente:

##### A) En representación del CIBER:

- El Gerente del CIBER, o persona en quien delegue
- El responsable de convenios del CIBER, o persona en quien delegue.
- Un Investigador Principal del CIBER o persona en quien delegue.

B) En representación la FSO:

- El Presidente de la FSO, o persona en quien delegue.
- La Secretaria de la FSO, o persona en quien delegue.
- El Investigador principal del proyecto, o persona en quien delegue.

El funcionamiento de este órgano paritario y colegiado se adecuará a lo indicado en los artículos 15 a 22 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Quinta. *Obligaciones de las partes.*

La cantidad que el CIBER transferirá a la FSO es por un importe de quince mil euros (15.000 €).

Dicha cuantía no incluye IVA pues las cantidades a aportar por CIBER no lo son en concepto de contraprestación directa y equivalente a los servicios a prestar por la FSO, sino que tienen como finalidad coadyuvar a la consecución del objeto común y a los fines del presente Convenio establecidos en las cláusulas primera y segunda.

La FSO por su parte, realizará las funciones descritas en la cláusula tercera apartado c).

Sexta. *Seguimiento y justificación económica de las ayudas concedidas.*

1. La Comisión de Seguimiento y Evaluación cuya composición se establece en la cláusula cuarta de este Convenio será la encargada de velar por su cumplimiento y desarrollo.

2. El presente Convenio no instrumenta la concesión de una subvención, de conformidad con la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

3. El CIBER efectuará la transferencia de la cantidad fijada en la cláusula tercera a la FSO, a partir de la entrada en vigor de este Convenio.

4. La FSO presentará al CIBER, antes del 31 de marzo del ejercicio presupuestario inmediatamente posterior, una certificación conforme la transferencia ha sido destinada a la financiación de los objetivos del Programa, detallados en la cláusula segunda de este Convenio.

5. La FSO deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Programa, y cuando proceda ponerlas a disposición del CIBER, y de los respectivos órganos de fiscalización y control de cuentas, según lo establecido en la Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria.

6. La FSO se compromete a respetar la normativa vigente y a cumplir con las obligaciones que le imponen las disposiciones aplicables a la realización del proyecto científico comprendiendo la cumplimentación de cualquier notificación y/o comunicación preceptiva y obtención de cualquier autorización que deba recabarse, ya sea de las autoridades sanitarias o de los responsables de los centros sanitarios. Si así se fija en el proyecto, será imprescindible la firma del Consentimiento Informado previo de cada paciente.

7. El investigador principal del grupo de investigación CIBER (CB06/04/0086), se compromete a hacer cumplir las normas que regulan los trabajos de Investigación y, para el objeto del presente Convenio, dispone de las autorizaciones pertinentes para ello del Presidente de la FSO.

Séptima. *Cotitularidad de los estudios.*

Las publicaciones que se deriven del desarrollo de este Convenio deben explicitar el origen de la financiación. La utilización y difusión de otros resultados de la investigación diferentes a las publicaciones científicas se hará de común acuerdo entre las partes.

Los derechos de propiedad intelectual derivados de este Convenio se repartirán entre las partes de la siguiente forma: CIBER 50 % FSO 50 %.

*Octava. Relación laboral entre las partes.*

La colaboración no implica relación laboral alguna con cualquiera de las partes que firman este Convenio, y se basa en los principios de buena fe y de eficacia para que la labor investigadora pueda ser realizada con éxito.

*Novena. Eficacia, prórroga y modificación.*

El presente Convenio resultará eficaz una vez inscrito en el Registro Electrónico estatal de Órganos e Instrumentos de Cooperación del sector público estatal, y publicado en el «Boletín Oficial del Estado» y tendrá una vigencia de un año, pudiendo prorrogarse de forma expresa por las partes antes del vencimiento de su plazo de vigencia inicial o, en su caso, de sus prórrogas, hasta un máximo de cuatro años de conformidad con lo dispuesto en el artículo 49.h) de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

En el caso de que por mutuo acuerdo se decida la prórroga, dicha decisión deberá contar previamente con un informe en el que se ponga de manifiesto los beneficios de dicha prórroga en relación con el desarrollo del proyecto.

Las partes firmantes podrán modificar los términos del presente Convenio en cualquier momento, mediante acuerdo unánime de todos ellos, que se reflejará en una adenda al mismo.

*Décima. Jurisdicción.*

El presente Convenio se regulará por mutuo acuerdo entre las partes. Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del mismo que no puedan ser resueltas de forma amigable en el seno de la comisión de seguimiento y evaluación prevista en la cláusula cuarta del Convenio, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la Jurisdicción Contenciosa Administrativa.

*Undécima. Naturaleza Jurídica.*

El presente Convenio se rige por lo dispuesto en el capítulo VI del título preliminar de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

*Duodécima. Protección de datos.*

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 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 a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

*Decimotercera. Causas de extinción y resolución.*

El presente Convenio se extingue por el cumplimiento de las actuaciones que constituyen su objeto o por incurrir en causa de resolución.

Son causas de resolución del presente Convenio:

- El acuerdo unánime de todos los firmantes.
- Por expiración del plazo de vigencia inicial o, en su caso, de cualquiera de sus prórrogas.



– El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por parte de alguno de los firmantes. En este caso, cualquiera de las partes podrá notificar a la parte incumplidora un requerimiento para que cumpla en un determinado plazo con las obligaciones o compromisos que se consideran incumplidos. Este requerimiento será comunicado al responsable del mecanismo de seguimiento, vigilancia y control de la ejecución del Convenio y a otra parte firmante. Si trascurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la otra parte firmante la concurrencia de causa de resolución y se entenderá resuelto el Convenio. La resolución del Convenio por esta causa podrá conllevar la indemnización de los perjuicios causados si así se hubiera previsto.

- Por denuncia unilateral de cualquiera de las partes, para lo cual es suficiente un preaviso de tres meses.
- Por decisión judicial de la nulidad del Convenio.

Y en prueba de conformidad, firman electrónicamente el presente Convenio en Madrid, a 9 de octubre de 2020.–El Gerente del Consorcio, Manuel Sánchez Delgado.–El Presidente de la FSO, Jesús Ávila de Grado.

## ANEXO I

### **Convenio para el desarrollo del proyecto de investigación Secuelas celulares tras la infección por el virus de la Hepatitis C**

#### *Descripción del proyecto*

Las sinergias son más probables con los inhibidores antivirales que se dirigen a diferentes pasos de un ciclo de replicación del virus. Además, trabajando con el VHC, recientemente hemos documentado que los mutágenos letales favipiravir y ribavirina, a pesar de que ambos se dirigen a la polimerasa viral, ejercen una actividad sinérgica, en parte mediada por diferencias en los sitios de mutación preferencial. Este hallazgo representó la primera evidencia de sinergia basada en un mecanismo de mutagénesis letal (Gallego et al. AAC pii: AAC.01653-19). La sinergia puede facilitar la eliminación del virus una vez iniciada la infección. Ello permitirá continuar con el análisis de cambios epigenéticos en las células una vez eliminada la presencia del virus. Los cambios epigenéticos a estudiar son: fosforilación de la histona H3 por la Aurora kinasa B (AUKB), determinación de niveles de expresión de los genes AUKB, histona deacetilasas (HDACs) y DNA metil transferasas (DNMTs), siguiendo estudios colaborativos que tenemos en marcha (Madejón et al. 2015 J. Hepatol. 63: 312-319 y manuscrito en preparación). Los cambios epigenéticos tras la infección por VHC pueden contribuir a secuelas de la infección una vez eliminado el virus que limitan la recuperación funcional de la célula hepática. Uno de nuestros objetivos es estudiar si el tipo de antiviral empleado en la eliminación del virus (combinaciones de inhibidores de acción directa frente a mutágenos letales) puede alterar el patrón de las marcas epigenéticas persistentes. Estos estudios se realizan con el objetivo clínico de relacionar observaciones en las células de hepatoma humano en cultivo con análisis de tejido hepático humano.

El proyecto incluirá un análisis de los espectros de mutantes tanto por clonaje molecular y secuenciación Sanger y secuenciación masiva (plataforma Illumina Mi Seq) de los virus que se asocian a cambios epigenéticos. Se compararán los parámetros de diversidad viral (frecuencias de mutación máxima y mínima, entropía de Shannon, distancias de Hamming, etc.) para virus con alto potencial de modificaciones epigenéticas y los de bajo potencial para las modificaciones. La composición de los espectros de mutantes se realizará en cuanto a tipos de mutaciones (transiciones frente a transversiones; sinónimas y no sinónimas, aceptabilidad de los cambios de aminoácido) y representación de mutaciones minoritarias en las bases de datos de pacientes infectados. Con ello se perseguirá uno de los puntos troncales del proyecto: la

conexión entre dinámica poblacional del VHC observada en el sistema modelo de células Huh-7.5 con la dinámica del VHC en pacientes infectados, con particular atención a los fallos de tratamiento.

La FSO, dispone de laboratorios de nivel BSL-2 y BSL-3 para el manejo de células y de virus, necesarios en la realización de este proyecto. Así mismo, cuenta con diferentes servicios de apoyo a la investigación como son bioinformática, genómica, proteómica, citometría de flujo, fermentación, microscopia electrónica, laboratorio de radioactividad, microscopia óptica y confocal, biblioteca, instrumentación y mantenimiento de equipos. El laboratorio incluye el equipamiento para llevar a cabo los experimentos planeados en el proyecto: cabinas de flujo laminar, incubadores, zona de amplificación por PCR y electroforesis de geles de agarosa, cabina para evitar contaminaciones en la técnica de PCR, bloques térmicos, baños, aparatos de transferencia Western, centrifugas, refrigeradores y congeladores (-20 °C; -80 °C), ordenadores, etc. Las tareas específicas que realizarán por parte de FSO (CBMSO), en el marco de este Convenio, se detallan a continuación:

- Estudios de la multiplicación del virus de la hepatitis C (en adelante VHC) empleando el clon vírico Jc1 y efecto de mutaciones que alteran el fitness viral cuantificado por la dinámica de multiplicación del virus (medidas de RNA vírico intracelular y extracelular) y sus consecuencias para fenotipos clínicamente relevantes como son la resistencia a agentes antivirales, incluidos DAAs actualmente usados en terapia. Información sobre la dinámica poblacional que media el fallo terapéutico. Comparación con los datos clínicos derivados de pacientes.

- Analizar cambios epigenéticos [fosforilación de la histona H3 por la Aurora kinasa B (AUKB), determinación de niveles de expresión de los genes AUKB, histona deacetilasas (HDACs) y DNA metil transferasas (DNMTs)], en las células de hepatoma humano una vez eliminada la presencia de virus. Efecto del «fitness» vírico en el tipo e intensidad de los cambios epigenéticos. A tal fin se emplearán comparativamente tres poblaciones de virus denominadas VHC p0, VHC p100 y VHC p200 que difieren en hasta 2.3 veces en «fitness», según se ha determinado por procedimientos distintos, incluidos ensayos de crecimiento en competición y cinética de producción de virus infeccioso y de RNA vírico intracelular, en infecciones de un solo ciclo e infecciones seriadas en cultivos de células de hepatoma humano Huh-7.5. Los procedimientos han sido documentados en varias publicaciones en revistas de cuartil 1 por los miembros del nodo CIBER en cuyo beneficio se suscribe el presente Convenio.

- Estudiar si el tipo de antiviral empleado en la eliminación del virus (combinaciones de inhibidores de acción directa frente a mutágenos letales) puede alterar el patrón de las marcas epigenéticas persistentes en células de hepatoma humano. Para ello se emplearán protocolos actualmente en fase de preparación, comparando el efecto antiviral de DAAs y de mutágenos letales aceptados para práctica pre-clínica, cuando se produce un desfase temporal entre la iniciación de la infección por absorción del virus a la célula y la aplicación al cultivo del agente antivírico ya sea individual o en combinación. La eficacia de los distintos protocolos se evaluará mediante medidas de infectividad y de RNA vírico a la terminación de cada experimento y tras cinco pases en ciego de los sobrenadantes finales, en las mismas células y condiciones, pero en ausencia de cualquier droga. Se examinarán marcadores epigenéticos en las células hospedadoras tras la confirmación de la eliminación (hasta los límites de detección) del virus.

- Relacionar estas observaciones en las células de hepatoma humano en cultivo con las halladas tras el análisis de tejido hepático humano, de acuerdo con los objetivos troncales del nodo CIBER que suscribe este Convenio.

- Analizar espectros de mutantes por clonaje molecular y secuenciación Sanger y secuenciación masiva (plataforma Illumina Mi Seq) de los virus que se asocian a los cambios epigenéticos anteriormente mencionados. Particular atención se prestará a la presencia, identificación de residuos participantes y amplitud de ondas mutacionales recientemente descritas por el nodo CIBER que suscribe este Convenio, como propiedad



básica de la dinámica poblacional del VHC y que puede determinar la necesidad de explorar tratamientos altamente sinérgicos como los descritos recientemente con favipiravir y ribavirina por el nodo del CIBER que suscribe este Convenio.

- Comparar parámetros de diversidad viral (frecuencias de mutación máxima y mínima, entropía de Shannon, distancias de Hamming, etc) para virus con alto y bajo potencial de modificaciones epigenéticas.

- Comparar la composición de los espectros de mutantes en cuanto a tipos de mutaciones (transiciones frente a transversiones; sinónimas y no sinónimas, aceptabilidad de los cambios de aminoácido) y representación de mutaciones minoritarias en las bases de datos de pacientes infectados.

- Conexionar la dinámica poblacional del VHC observada en el sistema modelo de células Huh-7.5 con la dinámica del VHC en pacientes infectados.