

III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

- 1642** *Resolución de 23 de enero de 2020, del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria O.A., M.P., por la que se publica el Convenio con AB-Biotics, SA, para desarrollar actividades de caracterización y selección de cepas probióticas.*

El Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria O.A. M.P. (INIA) y la empresa AB-Biotics han formalizado con fecha 13 de diciembre de 2019, un Convenio, para desarrollar actividades de caracterización y selección de cepas probióticas.

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, esta Dirección dispone su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 23 de enero de 2020.–La Directora del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, Esther Esteban Rodrigo.

CONVENIO ENTRE EL INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA, O.A., M.P. Y AB-BIOTICS, S.A., PARA DESARROLLAR ACTIVIDADES DE CARACTERIZACIÓN Y SELECCIÓN DE CEPAS PROBIÓTICAS

REUNIDOS

De una parte, doña Esther Esteban Rodrigo, Directora del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, O.A., M.P. (en lo sucesivo INIA), con CIF Q-2821013-F, con sede en Madrid, carretera de La Coruña, km 7,5, en representación del mismo por acuerdo de nombramiento de 1 de octubre de 2018, actuando conforme a las atribuciones que le confiere el artículo 12.2.d) del Estatuto del INIA, aprobado por Real Decreto 1951/2000, de 1 de diciembre.

De otra parte, don Miquel Àngel Bonachera Sierra y don Sergi Audivert Brugué, como Consejeros Delegados de la empresa AB-Biotics, S.A., (en lo sucesivo AB-Biotics), con CIF A63497473, con sede en Esade Creapolis, avenida de la Torre Blanca, 57, Desp. 3B06, 08172 St. Cugat del Vallès (Barcelona), según resulta de la escritura otorgada ante el Notario de L'Escala (Girona), don Federico Sampol Bèrgamo, el día 10 de junio de 2010, con el número 784 de su protocolo.

Actuando ambos en razón de sus respectivas competencias y reconociéndose poderes y facultades suficientes para formalizar el presente convenio,

EXPONEN

Primero.

Que el INIA, organismo autónomo adscrito al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, a través de la Secretaría General de Coordinación de Política Científica, por el Real Decreto 865/2018, de 13 de julio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, actúa conforme a lo establecido en el Real Decreto 1951/2000, de 1 de diciembre, por el que se aprueba el Estatuto del Organismo. Asimismo, de acuerdo con el artículo 34 de la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, el INIA como Organismo Público de Investigación, puede suscribir convenios para el desarrollo de proyectos y actuaciones de investigación científica, desarrollo e innovación.

Segundo.

Que AB-Biotics es una sociedad anónima dedicada a la investigación, desarrollo y comercialización de productos basados en probióticos en todo el mundo.

Tercero.

Que el INIA, en su Departamento de Tecnología de Alimentos, desarrolla, entre otras, investigaciones relacionadas con la selección, caracterización y aplicación de microorganismos de interés alimentario.

Cuarto.

Que el INIA es propietario de unas cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus*, aisladas e identificadas en el Departamento de Tecnología de Alimentos, que pueden presentar interés por su potencial probiótico. Por su parte, AB-Biotics es asimismo propietaria de sendas cepas de *Lactobacillus* y *Lactococcus*, con el mismo potencial.

Quinto.

Que AB-Biotics está interesada en colaborar con el INIA en la caracterización y el estudio de estas cepas con potencial probiótico, de cara a su posible futura comercialización, lo que para el INIA también reviste gran interés.

Por todo ello, las partes acuerdan suscribir el presente Convenio, que se registrá conforme a las siguientes:

CLÁUSULAS

Primera. *Objeto del convenio.*

El objeto del presente convenio es la colaboración de ambas partes en la realización de investigaciones relacionadas con la caracterización de las cepas descritas en el anexo 1 del presente convenio de acuerdo con la memoria técnica que se adjunta como anexo 2.

Segunda. *Actuaciones de las partes.*

El INIA y AB-Biotics se obligan a realizar los trabajos necesarios para completar la información especificada en el anexo 2 para las cepas enumeradas en el anexo 1.

El responsable del convenio en el INIA será el Dr. Juan Luis Arqués Orobón

El responsable del convenio en AB-Biotics será el Dr. Pol Huedo.

Tercera. *Evaluación económica.*

La evaluación económica total para el periodo de duración del Convenio asciende a 131.000 euros.

La valoración de la aportación que realiza el INIA asciende a 50.000 euros en:

- Personal propio: 30.000 euros.
- Utilización de instalaciones y equipos propios: 20.000 euros.

La valoración de la aportación que realiza AB-Biotics asciende a 81.000 euros en:

- Aportación dineraria al INIA para la realización de las actividades: 25.000 euros.
- Personal propio: 16.000 euros. (4.000 € por cepa).
- Material fungible: 15.000 euros.
- Escalado industrial de las cepas: 25.000 euros.

Asimismo, en caso de que se obtengan resultados susceptibles de protección, AB-Biotics se hará cargo de los estudios de patentabilidad y elaboración de las patentes, por un importe estimado de 20.000 euros.

La aportación dineraria de AB-Biotics al INIA se transferirá al INIA en un cuarenta (40) % a la firma del Convenio y el sesenta (60) % a los nueve meses de la firma.

Estas aportaciones se ingresarán en la cuenta corriente número ES78 2100 5731 7602 0023 9230, de CaixaBank, en paseo de la Castellana, 51, 28046 Madrid, a nombre del INIA.

Cuarta. *Comisión de Seguimiento.*

Se establecerá una Comisión de Seguimiento con objeto de examinar la marcha de los trabajos, revisar su programación, si es necesario, y controlar la ejecución del Convenio. Asimismo, la partes podrán acordar en el seno de la Comisión de Seguimiento algunos detalles relativos a la ejecución del contenido del convenio, que no afecten a su contenido mínimo y esencial, como el cambio de alguna de las cepas de AB-Biotics relacionadas en el Anexo 1, antes de que comiencen los experimentos, por otra cepa del género *Lactobacillus*.

La Comisión de Seguimiento se reunirá siempre que cualquiera de las partes lo estime oportuno y en un plazo máximo de 15 días tras la solicitud de convocatoria de cualquiera de las partes. Esta Comisión estará formada por dos representantes de cada una de las partes. Las decisiones en el seno de la Comisión se tomarán por unanimidad, siendo necesaria para su válida constitución la presencia de al menos un representante de cada parte.

En lo no previsto en el presente Convenio, y a falta de normas propias, la Comisión de Seguimiento se regirá por lo establecido, para los órganos colegiados, en la Sección 3.ª del Capítulo II del Título Preliminar de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Quinta. *Información entre las partes.*

Cada parte se compromete a mantener informada a la otra parte firmante del presente Convenio, tanto de los resultados de los trabajos científico-técnicos alcanzados en su realización, como de cualquier extremo relevante para la consecución del mismo.

Será necesario obtener previamente el acuerdo entre las partes para informar a terceros sobre el contenido y el desarrollo del Convenio y haciendo mención expresa a la existencia del mismo.

Sexta. *Propiedad de los resultados.*

Los resultados obtenidos tendrán carácter reservado y ambas partes mantendrán la confidencialidad sobre la información generada durante la ejecución de los trabajos del Convenio.

La propiedad de los resultados que eventualmente pudieran obtenerse de la ejecución de las actividades especificadas en el anexo 2 para las cepas aportadas por el INIA y por AB-Biotics, según la descripción del anexo 1, sin menoscabo de la normativa en la materia que les sea aplicable y del reconocimiento de la autoría, pertenecerá a las instituciones firmantes en los términos establecidos en el artículo 54 de la Ley 2/2011, de 4 de marzo, de Economía Sostenible y de acuerdo con su grado de contribución en la obtención de aquéllos. La propiedad de las cepas no se verá alterada en ningún caso.

La posible publicación de los resultados en revistas científicas o de divulgación necesitará del permiso por escrito y expreso de ambas partes.

AB-Biotics tendrá un derecho exclusivo mundial de licencia con derecho a sublicencia para las tecnologías protegidas por patente que se deriven del presente Convenio, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 55 de la Ley 2/2011, de 4 de

marzo, de Economía Sostenible. La participación sobre los beneficios de estas se acordará entre las partes de acuerdo con lo previsto en la Ley.

Séptima. Régimen de personal.

Cuando el personal de una de las partes desarrolle alguna actividad en una sede perteneciente a la otra, deberá respetar sus normas de funcionamiento interno sin que en ningún caso se altere su relación jurídica ni adquiera derecho alguno frente a ella, quedando, en todo caso, en el ámbito de la organización y dirección de la institución a la que pertenezca.

Serán de cuenta de cada parte, la cobertura de las obligaciones en materia de seguridad social, mutualidad, seguro de accidentes y todo tipo de cargas y gravámenes relativos al personal que aporten para la realización y desempeño de los trabajos objeto del presente Convenio. También serán responsables de la cobertura de la responsabilidad civil en que pudieran incurrir durante el desarrollo de los trabajos previstos en el mismo.

Octava. Extinción.

La extinción del Convenio será por conclusión o cumplimiento de las actuaciones que constituyen su objeto, o por resolución, siendo causas de resolución las siguientes:

- a) El transcurso del plazo de vigencia del convenio sin haberse acordado la prórroga del mismo.
- b) El acuerdo de las partes.
- c) El desistimiento unilateral, con un preaviso a la otra parte de al menos tres meses.
- d) El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por parte de alguna de las partes. El incumplimiento será comunicado a la parte incumplidora, mediante preaviso, de forma fehaciente, con el requerimiento para que cumpla en el plazo de tres meses con las obligaciones o compromisos que se consideran incumplidos. Este requerimiento será comunicado a la persona que ostente la presidencia de la Comisión de Seguimiento. Si trascurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la parte incumplidora la concurrencia de la causa de resolución y se entenderá resuelto el convenio.
- e) La decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.

En caso de resolución anticipada del convenio, las partes quedarán obligadas al cumplimiento de sus respectivos compromisos hasta la fecha en que aquella se determine, no afectando a la finalización de las actuaciones que en ese momento estuvieran en curso de ejecución, según lo establecido en el artículo 52 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Novena. Comienzo de efectos y duración del Convenio.

La duración del presente Convenio será de 2 años y surtirá efectos en su fecha de publicación en el «Boletín Oficial del Estado», una vez inscrito en Registro Electrónico estatal de Órganos e Instrumentos de Cooperación (REOICO).

No obstante en cualquier momento anterior a la finalización del plazo previsto en el anterior párrafo, se podrá acordar unánimemente su prórroga, por un periodo de hasta dos años adicionales, acuerdo que se formalizará mediante la firma del oportuno Acuerdo.

Décima. Modificación del convenio.

El presente convenio podrá ser modificado por acuerdo de las partes, mediante la suscripción de la correspondiente adenda.

Undécima. *Confidencialidad y protección de datos.*

Ambas partes se comprometen a adoptar las medidas oportunas para respetar la confidencialidad y asegurar el tratamiento de los datos de carácter personal de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, y con 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 y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).

Duodécima. *Régimen jurídico y resolución de conflictos.*

El presente convenio se encuentra sometido al régimen jurídico de convenios previsto en el Capítulo VI, Título Preliminar, de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, y tiene su fundamento en lo establecido en el artículo 34 de la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

Las cuestiones litigiosas a que pueda dar lugar la interpretación, modificación, efectos o resolución del presente Convenio serán resueltas en el seno de la Comisión de Seguimiento. Si no hubiera acuerdo, las discrepancias que surjan serán del conocimiento y competencia del orden jurisdiccional contencioso-administrativo.

En prueba de conformidad, y para la debida constancia de todo lo convenido, ambas partes firman el presente Convenio.—La Directora del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, O.A., M.P., Esther Esteban Rodrigo.—Los Consejeros Delegados de Ab-Biotics S.A., Miquel Àngel Bonachera Sierra y Sergi Audivert Brugué.

ANEXO 1

Cepas de INIA a incluir en el Proyecto:

- *Lactobacillus rhamnosus* INIA P344
- *Lactobacillus paracasei* INIA P272
- *Bifidobacterium breve* INIA P734
- *Bifidobacterium bifidum* INIA P671
- *Bifidobacterium longum* INIA P132
- *Lactococcus lactis* INIA 650

Cepas de AB-BiotiCs a incluir en el Proyecto:

- *Lactococcus lactis* BCN1
- *Lactococcus lactis* BCN3
- *Lactobacillus helveticus* RGSA17
- *Lactobacillus fermentum* BCN3
- *Lactobacillus casei* AB0918

ANEXO 2

Actuaciones a realizar por el INIA

– Estudiar el crecimiento de las cepas en nonmilk-based general edible medium (GEM).

Esta actividad se llevará a cabo en medio GEM (Saarela et al. 2004; Saarela et al. 2005) y MRS, diluido 1:2 y no diluido. En el caso necesario se añadirá L-cysteine (+cys). Los ensayos de crecimiento se llevarán a cabo en condiciones de anaerobiosis, tanto en placas microtiter como a volúmenes de 0,5-1 litro con agitación. Se obtendrán curvas de crecimiento por DO así como recuentos en medios correspondientes para cada microorganismo. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Estudiar la resistencia al estrés oxidativo: 48h ambiente y agudo por H₂O₂. Estos estudios se llevarán a cabo en medios de cultivo y según trabajos previos (Calderini et al. 2017; Oberg et al. 2011 y 2013) a partir de concentraciones bacterianas y de H₂O₂ conocidas. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Estudiar la capacidad inhibidora sobre cepas indicadoras. El espectro antimicrobiano de las cepas objeto de estudio se llevarán a cabo al menos con cepas de *Escherichia coli* EPEC/EHEC, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Streptococcus mitis/oralis*, *Str. salivarius* y *Listeria monocytogenes* mediante un «agar spot test» (Martín et al. 2006; Rodríguez et al. 2012; Armas et al. 2017). Se realizará un segundo ensayo con las cepas que muestren actividad antimicrobiana con el fin de conocer la naturaleza de dicha inhibición, incluyendo estudios de difusión en agar con sobrenadantes neutralizados y la adición de proteasas. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Estudiar la adhesión sobre monocapas confluentes de células Caco-2. Estos ensayos serán llevados a cabo según lo descrito previamente por Náchér-Vázquez et al. (2017) y Llamas-Arriba et al. (2019), en placas de cultivo con células Caco-2 y las cepas bacterianas objeto de estudio. Tras la incubación se realizarán recuentos en placa en los medios correspondientes. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes. Antes de comenzar estos experimentos, se acordará con AB-Biotics si se realiza una extracción de RNA del cultivo de Caco-2 post-incubación con las cepas candidatas y transformación a cDNA, que sería enviado a AB-Biotics para su análisis por QPCR (envío y QPCR costado por AB-Biotics).

– Estudiar la supervivencia a medio gástrico simulado a pH 3 y pH 2.3 en microaerofilia. Estos ensayos se realizarán según trabajos previos empleando HCl con y sin adición de pepsina (Haller et al. 2001; Saarela et al. 2004), y mediante recuentos en placa en los medios correspondientes para cada cepa. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Estudiar la producción de EPS. El fenotipo «ropy» de las diferentes cepas se estudiará en medio de cultivo y en las condiciones óptimas de crecimiento de cada microorganismo (Hidalgo-Cantabrana et al. 2013). Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Producción de yogur. Se estudiará el comportamiento de las cepas durante la fabricación de yogur en presencia de un starter comercial, así como su influencia en el pH según Langa et al. (2013), siempre y cuando sea posible la diferenciación de cepas mediante medios de cultivo y/o condiciones de incubación. Los ensayos se llevarán a cabo por duplicado en días independientes.

– Estudiar la producción de acetato y lactato (distinguiendo isómeros D y L). La determinación de la producción de estos ácidos se llevará a cabo tras crecimiento en medio de cultivo, con dos fuentes de carbono distintas (a especificar) por separado, en condiciones de anaerobiosis empleando kits comerciales (de Roche Diagnostics o similares) o métodos cromatográficos. Se seguirán las instrucciones del fabricante.

– Estudiar la resistencia a antibióticos mediante método ISO 10932. Se llevará a cabo el estudio la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) por microdilución, recomendada por la EFSA (2012); y la norma ISO 10932/IDF233 para la determinación de la susceptibilidad a antibióticos en lactobacilos y bifidobacterias. Los ensayos se llevarán a cabo por triplicado en días independientes.

– Para número limitado de cepas candidatas (entre 1 y 4) con mejores resultados en los puntos anteriores, secuenciar el genoma completo. La secuenciación del genoma se llevarán a cabo por una empresa biotecnológica con un coverage medio igual o superior a 50. Se realizará un análisis bioinformático empleando programas específicos para analizar sintenia y determinar la presencia de genes de interés, principalmente los relacionados con la resistencia a antibióticos con bases de datos actualizadas.

En caso de que una o más de las actividades realizadas por el INIA permitan la selección a criterio de AB-Biotics de un número limitado de cepas candidatas (entre 1 y 4) para uso probiótico, AB-Biotics se obliga a:

– Estudiar el escalado de producción industrial y la estabilidad del liofilizado resultante a un mínimo de 12 meses, o hasta que éste muestre una caída de 1 log o más.

Referencias

Armas F, Camperio C, Marianelli C. (2017). In Vitro Assessment of the Probiotic Potential of *Lactococcus lactis* LMG 7930 against Ruminant Mastitis-Causing Pathogens. PLoS One. 12: e0169543.

Calderini E, Celebioglu HU, Villarroel J, Jacobsen S, Svensson B, Pessione E. (2017). Comparative proteomics of oxidative stress response of *Lactobacillus acidophilus* NCFM reveals effects on DNA repair and cysteine de novo synthesis. Proteomics 17: 1600178.

EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. EFSA Journal 2012;10:2740. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2740.

Haller D, Colbus H, Ganzle MG, Scherenbacher P, Bode C, Hammes WP. (2001). Metabolic and functional properties of lactic acid bacteria in the gastrointestinal ecosystem: A comparative in vitro study between bacteria of intestinal and fermented food origin. Syst Appl Microbiol 24: 218–226.

Hidalgo-Cantabrana C, Sánchez B, Moine D, Berger B, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, Margolles A, Ruas-Madiedo P. (2013). Insights into theropy phenotype of the exopolysaccharide-producing strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* A1dOxR. Appl Environ Microbiol.79: 3870-3874.

Langa S, Landete JM, Martín-Cabrejas I, Rodríguez E, Arqués JL, Medina M. (2013). In situ reuterin production by *Lactobacillus reuteri* in dairy products. Food Control 33: 200-206.

Llamas-Arriba MG, Peirotén A, Puertas AI, Prieto A, López P, Pardo MA, Rodríguez E, Dueñas MT. (2019). Heteropolysaccharide-producing bifidobacteria for the development of functional dairy products. LWT Food Sci Technol 102: 295-303.

Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. (2006). *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. Int J Food Microbiol 112: 35-43.

Nácher-Vázquez M, Iturria I, Zarour K, Mohedano ML, Aznar R, Pardo MÁ, López P. (2017). Dextran production by *Lactobacillus sakei* MN1 coincides with reduced autoagglutination, biofilm formation and epithelial cell adhesion. Carbohydr Polym 168: 22–31.

Oberg TS, Steele JL, Ingham SC, Smeianov VV, Briczinski EP, Abdalla A, Broadbent JR. (2011). Intrinsic and inducible resistance to hydrogen peroxide in *Bifidobacterium* species. J Ind Microbiol Biotechnol 38: 1947-53.

Oberg TS, Ward RE, Steele JL, Broadbent JR. (2012). Genetic and physiological responses of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* to hydrogen peroxide stress. J Bacteriol 195: 3743-51.

Rodríguez E, Arqués JL, Rodríguez R, Landete JM, Medina M. (2012). Antimicrobial properties of probiotic strains isolated from breast-fed infants. J Funct Foods 4: 542-551.

Saarela M, Rantala M, Hallamaa K, Nohynek L, Virkajärvi I, Mättö J (2004). Stationary-phase acid and heat treatments for improvement of the viability of probiotic lactobacilli and bifidobacteria. J Appl Microbiol 96:1205-14.

Saarela M, Virkajärvi I, Alakomi HL, Mattila-Sandholm T, Vaari A, Suomalainen T, Mättö J. (2005). Influence of fermentation time, cryoprotectant and neutralization of cell concentrate on freeze-drying survival, storage stability, and acid and bile exposure of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* cells produced without milk-based ingredients. J Appl Microbiol 99:1330-9.