



Horizon Europe

Data Management Plan Template

Version 1.0
05 May 2025

HISTORY OF CHANGES		
Version	Publication date	Changes
1.0	05.05.2025	▪ Initial version
		▪

Action Number: PI20CIII/00029

Action Acronym: SPRYSURCOL

Action title: PAPEL DE SPRY2 Y SUR8 EN CÁNCER
COLORRECTAL

Date: 5 de mayo de 2025

DMP version: 1.0

1. Resumen de datos

El cáncer colorrectal es el cáncer que en España afecta a más hombres y mujeres juntos; en Europa se diagnostican cada año 436.000 nuevos casos de este cáncer. En 8 de cada 10 enfermos, se puede realizar una intervención quirúrgica que cura aproximadamente la mitad de los casos. Sin embargo, cuando la enfermedad ya está avanzada o cuando la cirugía no es totalmente exitosa, la enfermedad reaparece y se deben aplicar tratamientos complementarios que no siempre consiguen curar a los enfermos. El proyecto tiene un enfoque preclínico, basado en estudios previos -con resultados avanzados que sostienen su viabilidad- sobre proteínas (Spry2 y Sur8) que intervienen en procesos bioquímicos alterados en el cáncer colorrectal, y en la que se intentará responder si estas proteínas pueden representar nuevas dianas para las actuaciones terapéuticas o si pueden ayudar a entender por qué los tratamientos convencionales no siempre son útiles. Para ello se plantea un abordaje holístico con técnicas de biología celular y molecular, implicando generación de ratones modificados genéticamente para ensayos de carcinogénesis química y genética, aislamiento de células murinas troncales/madre (incluyendo células madre tumorales), preparación de cultivos organotípicos (organoides de colon) derivados del colon de ratones modificados genéticamente, trasplantes en colon de ratones inmunodeprimidos, estudios de firmas genéticas y proteómicas (derivadas de carcinogénesis química intestinal en ratones modificados genéticamente), análisis *in vitro* del efecto de estas proteínas (o su ausencia o versiones mutadas) sobre la modulación de las actuales quimioterapias contra el cáncer de colorrectal, así como la valoración de su expresión en muestras de pacientes y su relación pronóstica en análisis retrospectivos. Los potenciales resultados del proyecto pueden suponer un notable impacto sobre la mejora en salud y calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal, al abordar aspectos que pueden dar lugar a nuevos enfoques terapéuticos o mejoras en la estratificación de los pacientes para conseguir terapias más personalizadas e eficaces.

Se trata de un proyecto de investigación de carácter esencialmente básico, en el que tanto los datos globales, como alguna de la información individual, que deriven del mismo, son de tipo exploratorio y no son interpretables en términos de enfermedad o predicción de la misma, sirviendo sólo de manera agregada para futuras investigaciones.

Todos los experimentos con animales (Aim 1, Aim 2 y Task 3.1) fueron aprobados por los Comités de Bioética del ISCIII y el Comité de Bienestar Animal de la Comunidad Autónoma de Madrid, y se realizaron de acuerdo con las directrices establecidas en los Principios Rectores Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales, promulgados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas como directiva 86/609/CEE sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Todos los procedimientos con animales se diseñaron aplicando las 3 R de Russell y Burch, es decir, sustitución, reducción y refinamiento.

Todas las investigaciones que han utilizado muestras clínicas en este proyecto (Task 3.2), se completaron siguiendo las normas nacionales e internas establecidas en la Declaración de Helsinki (Unidad de Ética de la Asociación Médica, 2008), siendo previamente aprobadas por el Comité de Bioética del Hospital de Bellvitge, Barcelona, y del BioBanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, siguiendo lo establecido por la Ley de Investigación Biomédica 15/2007 y el Real Decreto de Biobancos 1716/2011, así como las regulaciones autonómicas relevantes en cada caso. Además contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, CEI-ISCIII, (Informe N°: CEI PI 25_2023). En concreto, en el informe del CEI-ISCIII se indica expresamente:

- El proyecto tiene valor social o científico y sus métodos son adecuados para la consecución de sus objetivos.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevarlo a cabo.
- La selección de los sujetos es justa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación e intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como los mecanismos previstos de protección de datos.
- Se cumplen otros requisitos éticos y legales.

Asimismo, el Grupo de Trabajo Protección de Datos del ISCIII indicó: “A requerimiento del CEI del ISCIII, informo, que tanto la delegada de protección de datos, como el grupo de trabajo de protección de datos, estamos informadas del proyecto de referencia, del tipo de seudonimización o de codificación efectuada y de la transferencia internacional prevista a través de publicación de los resultados obtenidos en revistas internacionales de Oncología; asimismo, estamos de acuerdo con los medios aplicados para garantizar los derechos de protección de datos personales de los participantes”. El sistema de disociación de datos seguido con las muestras fue el de anonimización (disociación irreversible).

En cualquier caso, se trata de un estudio retrospectivo donde se han reclutado muestras de pacientes con cáncer colorrectal, con sus facultades mentales plenas, mayores de 18 años y tras la obtención del consentimiento informado tras explicación de la naturaleza del estudio. Las muestras se obtuvieron tras la aprobación del Comité de ética de Investigación de los Hospitales participantes (ver anteriormente) y cumpliendo las preceptivas normas éticas de los Biobancos del que pertenecen a la Red de Biobancos del ISCIII, de titularidad pública y cuyo marco legal garantiza los derechos del donante, incluyendo la protección de sus datos personales, y establece que la cesión de muestras para investigación debe ser gratuita y debe garantizar el buen uso del material donado. Las muestras depositadas en los Biobancos mencionados, de acuerdo a la normativa vigente y nomenclatura y procedimientos suyos, se asignaron con un número al azar, asegurando así el anonimato a la hora de su manejo y estudio para el personal investigador de este proyecto.

2. Datos Fair

El presente plan de gestión de datos sigue las pautas establecidas en la guía *Guidelines on FAIR Data Management in Horizon 2020 (versión 3.0)*. Estas directrices proporcionan un marco sólido para garantizar que los datos generados durante la ejecución

del proyecto sean FAIR: localizables (Findable), accesibles (Accessible), interoperables (Interoperable) y reutilizables (Reusable).

2.1. Datos accesibles

La información sobre el acceso a los datos disponibles procedentes, tanto de estudios *in vitro*, como de muestras de ratones modificados genéticamente (datos anatómo-histológicos, análisis de citoquinas, datos RNAseq -de expresión de mRNAs, microRNAs y lncRNAs-, así como datos proteómicos), siguiendo los protocolos aprobados por el Comité de Bienestar Animal de la Comunidad Autónoma de Madrid, se podrá encontrar en las publicaciones científicas. Similar situación ocurre con los datos de expresión de Spry2 y Sur8 en muestras pareadas (normal y tumoral) y el “mutational landscape” (detección de mutaciones oncogénicas en RAS y RAF), procedentes del estudio retrospectivo de pacientes con cáncer colorrectal, siguiendo lo indicado en el consentimiento informado de los participantes del estudio y en el protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del ISCIII. Es decir, si fuera necesario para la publicación científica de los resultados del proyecto se pondría en un repositorio oficial [Ej: tipo GEO (Gene Expression Omnibus (GEO); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)] la información genética/proteómica cruda del proyecto, así como el protocolo de análisis. Esta práctica es común en el campo de investigación del proyecto.

2.2. Facilitando que los datos sean accesibles

El acceso y reutilización de los datos del proyecto seguirá los criterios recogidos en el protocolo operativo de acceso a los datos aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del ISCIII, así como por el Comité de Bienestar Animal de la Comunidad Autónoma de Madrid. En el caso de las muestras humanas, dada la información individual anonimizada de expresión de Spry2 y Sur8 (según el “mutational landscape”) que se van a obtener en este proyecto que es de carácter exploratorio, no es interpretable en términos de enfermedad o predicción de la misma, y sólo sirve de manera agregada para futuras investigaciones (como sucede con los modelos *in vitro* y la investigación con ratones modificados genéticamente). Como ya se ha indicado, en el consentimiento informado y en otros protocolos, se indica que los datos de expresión crudos anonimizados, podrán ser publicados en repositorios oficiales de información genética/proteómica si fuera necesario para la publicación científica de los resultados (Ej: Gene Expression Omnibus (GEO); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). En este sentido, una vez finalizado el proyecto, los datos que se decida publicar en abierto (datasets específicos y sus metadatos asociados, entregables públicos, artículos, resultados de investigación, etc.) estarán disponibles en los repositorios de acceso abierto Open Research Europe y Zenodo, que podrán asociarse de manera federada a otros repositorios europeos, de acuerdo con la visión de la Comisión europea de crear un espacio europeo de datos (European Health Data Space).

Una vez estén las bases de datos depuradas, normalizadas y anonimizadas, se conservarán dentro de los servidores que el Instituto de Salud Carlos III tiene a disposición de sus unidades de investigación, dentro de las políticas de seguridad que determinan y a disposición del equipo investigador. Esta información podrá ser utilizada con fines de formación e investigación, previa autorización.

Se garantizará el acceso abierto a las publicaciones resultantes de las investigaciones asociadas al proyecto, a través de 2 mecanismos diferentes de publicación:

- **Autoarchivo / 'Verde' OA:** implica que los investigadores autoarchiven una versión de su artículo, generalmente la versión final aceptada después de la revisión por pares, en un repositorio público o institucional. Puede haber un período de embargo antes de que el artículo se haga público, durante el cual solo estará disponible para lectores con acceso autorizado.
- **Publicación de Acceso Abierto / 'Dorado' OA:** implica la publicación del artículo en una revista de acceso abierto desde el principio, por lo que el artículo está disponible de forma gratuita para cualquier persona desde el momento de su publicación, sin periodos de embargo.

2.3. Facilitando que los datos sean interoperables

Todos los datasets utilizarán los mismos estándares de datos y metadatos con el fin de garantizar la interoperabilidad. Se utilizarán vocabularios controlados, con formatos de fecha y hora W3C/ISO 8601; taxonomía y nomenclatura aceptada por la comunidad científica (SNOMED CT) y palabras clave con terminología MeSH/DeCS. Los datos ómicos están en formato fastq que es el estándar en este campo de la investigación. En el caso de las muestras de pacientes, los datos sexo y edad están en formatos csv. Los servidores sftp de almacenamiento que se van a emplear siguen también protocolos estándar de acceso y manejo seguro.

2.4. Aumentando la re-utilización de los datos

Una vez se haya finalizado el proyecto y publicado los artículos correspondientes a sus objetivos, los datos de secuenciación crudos, así como el protocolo seguido de análisis para las publicaciones se pondrán a disposición de investigadores en los servidores que las revistas científicas requieran tal y como se indica los protocolos aprobados por el Comité de Bienestar Animal de la Comunidad Autónoma de Madrid, así como por el Comité de Ética de la Investigación del ISCIII y en el consentimiento informado (en el caso de muestras clínicas). Se ha establecido un periodo de embargo de 12 meses para los datos recopilados, aunque podrá variar según las políticas editoriales; durante este tiempo, los datos estarán disponibles exclusivamente para el equipo de investigación con el fin de permitir la publicación de resultados.

3. Otros resultados de la investigación

Los ratones modificados genéticamente (Aim1 y Aim 2), generados en este proyecto, estarán a disposición de la comunidad científica, previa firma de un MTA institucional, al igual que el resto de los reactivos producidos, una vez se publiquen los resultados en donde se describen. Asimismo, las tecnologías de biología celular desarrolladas (organoides de colon, cultivos 3D de piel y microinyección), también estarán a disposición de la comunidad científica.

4. Asignación de recursos

No hay costes asociados específicamente a los mecanismos que hacen que los datos sean FAIR y se mantengan a lo largo del tiempo. Los servidores de almacenamiento de los datos crudos corresponden a los servidores propios del ISCIII.

5. Seguridad de los datos

Los datos crudos de los estudios ómicos y de expresión serán almacenados en servidores seguros del ISCIII. Y los datos que se analicen, serán también tratados en servidores seguros diferentes de la institución. En el caso de las muestras clínicas, el procedimiento utilizado para reducir el riesgo de re-identificación ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del ISCIII y el Grupo de Trabajo Protección de Datos del ISCIII, además de por el Comité de Ética del BioBanco del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

6. Ética

Todas las actividades realizadas en el marco del proyecto SPRYSURCOL cumplen con los principios éticos y la legislación nacional, de la UE e internacional tanto para la investigación con animales de experimentación, como con muestras clínicas.

En concreto, todos los experimentos con animales (Aim 1, Aim 2 y Task 3.1) fueron aprobados por los Comités de Bioética del ISCIII y el Comité de Bienestar Animal de la Comunidad Autónoma de Madrid, y se realizaron de acuerdo con las directrices establecidas en los Principios Rectores Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales, promulgados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas como directiva 86/609/CEE sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Todos los procedimientos con animales se diseñaron aplicando las 3 R de Russell y Burch, es decir, sustitución, reducción y refinamiento.

Por otro lado, todas las investigaciones que han utilizado muestras clínicas en este proyecto (Task 3.2), se completaron siguiendo las normas nacionales e internas establecidas en la Declaración de Helsinki (Unidad de Ética de la Asociación Médica, 2008) y en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y el Convenio Europeo de Derechos Humanos. Los procedimientos fueron previamente aprobados por el Comité de Bioética del Hospital de Bellvitge, Barcelona, y del BioBanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, siguiendo lo establecido por la Ley de Investigación Biomédica 15/2007 y el Real Decreto de Biobancos 1716/2011, así como las regulaciones autonómicas relevantes en cada caso. Además contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, CEI-ISCIII, (Informe N°: CEI PI 25_2023) Los responsables de los BioBancos implicados conservarán los consentimientos informados durante al menos 10 años.

7. Otros

El presente Plan de Gestión de Datos, junto con la descripción de cada uno de los datasets mencionados en el mismo, se depositará en abierto en el repositorio REPISALUD y/o Zenodo una vez finalizado el proyecto.