

# **CONVENI ESPECÍFIC DE COL·LABORACIÓ ENTRE BRUDY TECHNOLOGY, FUNDACIÓ EURECAT I LA UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI PER AL DESENVOLUPAMENT D'UN PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EN LA MODALITAT DE COFINANÇAMENT**

## **REUNITS**

### ***Entorn empresarial***

D'una banda,

El Sr. Francesc Gassó Casademunt, en nom i representació de Brudy Technology, S.L., (en endavant, [Brudy]), amb el CIF B61886214, domiciliada a C/ Riera de Sant Miquel, 3 2<sup>a</sup> planta-Pta 4<sup>a</sup>], que actua com a representant legal de la institució en qualitat de administrador, segons escriptura numero 830 del 5/05/2010.

### ***Entorn acadèmic***

D'altra banda, la Universitat Rovira i Virgili (en endavant, la URV), representada per la Dra. Maria José Figueras Salvat, rectora de la Universitat Rovira i Virgili (en endavant, URV) en virtut del seu nomenament pel Decret 32/2018, de 7 de juny (DOGC 7638, de 8 de juny de 2018), que representa aquesta institució d'acord amb les competències que preveu l'article 66 de l'Estatut de la URV, aprovat pel Decret 202/2003, de 26 d'agost (DOGC 3963, de 8 de setembre de 2003), i modificat per l'Acord GOV/23/2012, de 27 de març (DOGC 6100, de 2 d'abril de 2012). La URV té el domicili al carrer de l'Escorxador, s/n, codi postal 43003 de Tarragona, i el seu NIF és Q-9350003-A.

I, de l'altra, el Sr. Xavier López Luján, major d'edat, amb DNI 46329553D, en nom i representació de la Fundació Eurecat, inscrita al Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya amb el número 2826, amb CIF núm. G66210345 i domicili al Parc Tecnològic del Vallès. Avinguda Universitat Autònoma, 23 08290 Cerdanyola del Vallès. Actua en qualitat d'apoderat i amb poder per aquest acte, concedit en escriptura atorgada davant el Notari de Barcelona Joan Carles Ollé Favaró, amb data deu de juliol de 2018 i número 1.433 del seu protocol.

Cada part declara, sota la seva responsabilitat, que té la capacitat jurídica necessària per signar aquest conveni.

## **CONSIDEREN**

- I. Que Brudy Technology, S.L., (en endavant Brudy o l'Empresa indistintament), té com un dels seus objectius principals desenvolupar línies de recerca relacionades amb molècules derivades dels Omega-3, en concret, de l'àcid docosahexaenoic DHA, amb la finalitat de preservar i garantir la seva màxima bioactivitat.

- II. Que la Universitat Rovira i Virgili (en endavant URV) és una institució de dret públic al servei de la societat, concebuda com un conjunt interdisciplinari per al foment i l'exercici de l'estudi, de la recerca científica i artística i del desenvolupament tècnic i cultural, per a la formació que capaciti per a l'exercici d'activitats professionals i perquè doni suport científic i tècnic al progrés social, cultural i econòmic de la societat, i que dins d'aquest context està interessada en iniciatives adreçades a la promoció de la recerca i la docència de doctorat en tots els àmbits que li són propis.
- III. Que la Fundació Eurecat (en endavant Eurecat), té com un dels seus objectius principals desenvolupar línies de recerca relacionades amb una gran diversitat de disciplines científiques i tecnològiques.
- IV. Que les Parts tenen objectius compartits en àrees de recerca, formació i desenvolupament tecnològic, i consideren profitós l'establiment de convenis de col·laboració que permetin aprofitar al màxim els seus respectius potencials en benefici del desenvolupament científic.
- V. Que en data 17 de novembre de 2020, Brudy i Eurecat varen signar un conveni de col·laboració i cooperació que serveix d'acord marc per les activitats d'investigació en les que col·laboren l'Empresa i Eurecat, el qual es troba en vigor. En el context d'aquesta col·laboració, les Parts han convingut l'atorgament d'aquest conveni específic per a un projecte concret.
- VI. Que les Parts estan interessades en el desenvolupament de línies de recerca conjuntes, en el marc del Pla de Doctorats Industrials, impulsat per la Secretaria d'Universitats i Recerca (SUR), del Departament d'Empresa i Coneixement, que té com a objectius, contribuir a la competitivitat i la innovació del teixit productiu del país a partir de projectes de col·laboració público privada que permetin la generació de transferència de coneixement i la formació de talent.
- VII. L'eix vertebrador del Pla de Doctorats Industrials és el projecte de doctorat, és a dir, un projecte de recerca estratègic d'una empresa o institució, on el doctorand o doctoranda, pot desenvolupar la seva formació investigadora, en col·laboració amb organismes de recerca, ja siguin universitats, centres de recerca, fundacions hospitalàries o altres institucions sense ànim de lucre que tinguin com a activitat principal la recerca i que són objecte d'una tesi doctoral.
- VIII. Que la Resolució EMC/460/2020, de 18 de febrer, per la qual s'obre la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2020, a partir d'ara la convocatòria 2020, ha estat publicada al DOGC núm. 8071 de 25 de febrer de 2020. Les subvencions que preveu aquesta convocatòria es regeixen, entre d'altres, per la Resolució EMC/283/2020, de 7 de febrer, per la qual s'aproven les bases reguladores dels ajuts a doctorats industrials (DI) publicat al DOGC núm. 8062 de 12 de febrer de 2020.

En virtut de tot el que s'ha exposat, les parts es reconeixen la plena capacitat d'obrar i acorden signar aquest conveni, que es regeix per les següents:

## CLÀUSULES

### **Primera. Objecte del Conveni**

L'objecte d'aquest Conveni és establir el règim de col·laboració entre les parts per al desenvolupament del projecte de recerca i de doctorat industrial «Investigación sobre nuevos lípidos estructurados TG-DHA: Biodisponibilidad y funcionalidad sobre la salud humana», el contingut del qual es detalla en l'annex 1 i que esdevindrà l'objecte de la tesi doctoral de

l'investigador o investigadora en formació seleccionat. El pla de treball, validat per la Comissió Acadèmica del programa de doctorat, s'adjunta en l'annex 2.

### **Segona. Persones responsables de la direcció del projecte**

La direcció del projecte de recerca la realitzaran les persones de l'entorn acadèmic i empresarial següents:

#### ***Entorn acadèmic***

El doctorand o doctoranda tindrà, com a Codirector acadèmic de la tesi, al professor Lluís Arola Ferrer del departament de Bioquímica i Biotecnologia, del Programa de Doctorat de Nutrició i Metabolisme de la URV.

El doctorand o doctoranda tindrà, com a director de la tesi, al Director Científic de l'Àrea de Biotecnologia d'Eurecat, Francesc Puiggròs, que forma part del grup de recerca reconegut 2017 SGR 1304 (Nutriomics).

#### ***Entorn empresarial***

El doctorand tindrà com a responsable per part de L'Empresa a la Sra. Anna Boixassa Mallarach, que podrà actuar com a codirectora de la tesi si reuneix tots els requisits (Arts. 11.3 i 12, RD 99/2011).

### **Tercera. Contractació laboral i distribució del temps**

L'empresa contractarà el doctorand o doctoranda i es farà càrrec de la totalitat dels costos laborals derivats de la normativa laboral vigent, d'acord amb les condicions i les característiques que s'estableixen a continuació:

L'Empresa ha contractat la persona candidata com a investigador mitjançant un contracte laboral a temps complet de durada indefinida per un període mínim de 3 anys i amb una retribució bruta mínima de 22.000€/any (costos patronals a part, els quals també aniran a càrrec de L'Empresa).

El doctorand o doctoranda es dedicarà exclusivament al projecte formatiu i de recerca contemplats en el marc de la tesi doctoral i distribuirà el seu temps, aproximadament, de la manera següent: 30% a l'Empresa i 5% a la Universitat, 65% Eurecat.

Les parts signatàries han d'informar el doctorand o doctoranda dels riscos dels centres de treball, respectivament, i formar-lo o formar-la en la seguretat de les seves instal·lacions. En tot cas, s'han d'establir mecanismes de coordinació entre les parts signatàries per garantir el compliment de la normativa vigent en matèria de seguretat i riscos laborals.

Atès que el contracte laboral se subscriu entre l'empresa i el doctorand o doctoranda, la universitat queda exonerada de qualsevol responsabilitat que derivi de l'incompliment de la normativa laboral aplicable per part de l'empresa o del treballador.

### **Quarta. Finançament**

Per al desenvolupament del projecte de recerca, les parts signatàries han d'assumir les obligacions econòmiques següents:

L'entorn empresarial s'ha de fer càrrec de les despeses següents:

- Les derivades de la contractació laboral del doctorand o doctoranda, d'acord amb el que estableix la clàusula tercera d'aquest conveni.

- Els costos derivats de l'execució específica del projecte de recerca (material fungible i d'altres despeses menors), prèviament acceptats per l'Empresa.

Eurecat es farà càrrec de:

- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, les derivades de la matrícula al programa de doctorat de la universitat. Aquest ajut cobreix totes les despeses que es relacionen en el decret de preus de la Generalitat de Catalunya vigent en el moment de signatura d'aquest conveni.
- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, les derivades de les accions de mobilitat del doctorand o doctoranda: Congressos i seminaris sectorials.
- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, els costos derivats de l'execució específica del projecte de recerca.

La URV no assumirà cap despesa, ni tindrà cap responsabilitat econòmica.

En relació amb la provisió de les 30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial, l'entorn acadèmic o empresarial s'ha de fer càrrec de les despeses derivades de la manera següent:

L'Empresa: Es farà càrrec de la formació en competències transversals.

La temàtica d'aquestes **30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial** ha d'estar alineada amb les àrees que s'estableixin en el Pla:

- a) Lideratge, coordinació i gestió de projectes d'R+D+I i negociació.
- b) Transferència de resultats de la recerca.
- c) Desenvolupament de noves empreses: empenedoria, gestió empresarial, fonts de finançament.
- d) Patents, propietat intel·lectual i industrial.

#### **Quarta bis. Distribució del finançament**

**En virtut de les bases de la convocatòria de Doctorats Industrials, Eurecat serà la beneficiària de l'ajut per part de l'entorn acadèmic.**

**Del total de l'ajut percebut, els costos indirecte (overheads), per un import que, d'acord amb les bases de la convocatòria de Doctorats Industrials, és de 3.888€, que seran transferits a la Universitat.**

#### **Cinquena. Obligacions de les parts**

##### ***Obligacions de l'entorn empresarial***

En virtut de la signatura d'aquest conveni, l'empresa s'obliga al següent:

- a) Realitzar totes les gestions necessàries per a la contractació laboral del doctorand o doctoranda, d'acord amb el que s'ha exposat en les clàusules tercera i quarta d'aquest Conveni.
- b) Garantir l'accés del doctorand o doctoranda a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i la vigència del conveni, així com l'accés del personal de l'entorn acadèmic que intervingui directament en el desenvolupament del projecte.
- c) Aportar la supervisió científica empresarial del projecte, mitjançant la persona designada en la clàusula segona d'aquest Conveni.

- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, les infraestructures i les instal·lacions indispensables per desenvolupar les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Facilitar la informació i la formació necessàries en matèria de prevenció de riscos laborals per assegurar que, tant el doctorand o doctoranda com les persones de la universitat que hagin de participar activament en el desenvolupament d'alguna o de totes les tasques del projecte, podran dur a terme les seves tasques en les condicions idònies de seguretat dins de les instal·lacions de l'empresa.
- f) Facilitar les accions de mobilitat (assistència a congressos, seminaris, estada en una seu internacional de l'empresa o un grup de recerca internacional) que el doctorand o doctoranda realitzi al llarg del desenvolupament del projecte.
- g) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en aquest Conveni.
- h) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula quarta.

### **Obligacions per a l'entorn acadèmic**

En virtut de la signatura d'aquest conveni, la URV s'obliga al següent:

- a) Designar un director o directora de tesi que compleixi amb els requisits exigits pel Pla de Doctorats Industrials.
- b) Garantir l'accés del doctorand o doctoranda a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i la vigència del conveni.
- c) Facilitar a l'empresa i a Eurecat, sota la seva responsabilitat i en el cas que correspongui, la informació necessària sobre la persona o les persones que requereixin accedir a les seves instal·lacions per realitzar alguna tasca del projecte.
- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, les infraestructures i les instal·lacions indispensables per desenvolupar les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en aquest Conveni.

En virtut de la signatura d'aquest conveni, EURECAT s'obliga al següent:

- a) Designar un director/a de tesi que compleixi amb els requisits exigits pel Pla de Doctorats Industrials.
- b) Garantir l'accés del doctorand o doctoranda a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i vigència del conveni.
- c) Facilitar a l'Empresa i a la URV, sota la seva responsabilitat i en el cas que correspongui, la informació necessària sobre la persona o les persones que requerirà accedir a les seves instal·lacions per a la realització d'alguna tasca del projecte, previ consentiment de l'afectat de la cessió de les seves dades.
- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, infraestructures i instal·lacions indispensables per desenvolupar les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Facilitar les accions de mobilitat (assistència a congressos, seminaris, estada en una seu internacional de l'Empresa o grup de recerca internacional) que el doctorand o doctoranda realitzi al llarg del desenvolupament del projecte.
- f) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en aquest conveni.
- g) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula cinquena.
- h) Assumir els compromisos assenyalats a les bases reguladores de Doctorats Industrials.

### **Cinquena bis. Designació de l'entitat coordinadora de l'entorn acadèmic i empresarial**

Cadascun dels beneficiaris justificarà el seu finançament atorgat.

Per part de l'entorn acadèmic es designa a Eurecat, com a entitat coordinadora, es farà càrrec de les obligacions que es derivin de les bases reguladores de la convocatòria de Doctorats Industrials. En conseqüència Eurecat, actuarà com a entitat beneficiària de l'entorn acadèmic i rebrà la totalitat de l'ajut assignat i serà la responsable de justificar-lo.

Per part de l'empresa es designa a Brudy, com a responsable del projecte de Doctoral Industrial, i es farà càrrec de les obligacions que es derivin de les bases reguladores de la convocatòria de Doctorats Industrials. En conseqüència Brudy, actuarà com a entitat beneficiària de l'entorn empresarial i rebrà la totalitat de l'ajut assignat i serà la responsable de justificar-lo.

### **Sisena. Mecanismes per al seguiment dels progressos del projecte**

Per al seguiment correcte dels progressos del projecte de recerca, s'ha de constituir una comissió de seguiment del projecte, formada com a mínim per les persones responsables de la seva direcció acadèmica i empresarial i el doctorand o doctoranda.

Aquesta comissió s'ha de reunir, de manera presencial o telemàtica, com a mínim dues vegades l'any i poden assistir-hi altres persones relacionades amb el projecte.

La Comissió de Seguiment s'estableix de manera complementària i sens perjudici de les obligacions acadèmiques, d'acord amb la normativa vigent en matèria d'estudis de doctorat, que ha d'atendre el doctorand o doctoranda davant la Comissió Acadèmica del programa de doctorat corresponent durant l'elaboració de la tesi doctoral.

En tot cas, el doctorand o doctoranda està obligat a seguir les recomanacions que es derivin tant de la Comissió de Seguiment del projecte com de la Comissió Acadèmica del programa de doctorat.

La URV, l'Empresa i Eurecat es comprometen a fer un seguiment del projecte de tesi del doctorat industrial basat en la presentació dels lliurables indicats en el Pla de treball (veure annex 2).

La gestió d'aquests lliurables dependrà dels directors de la tesi o del responsable tècnic de l'Empresa, segons si les activitats impliquen les tasques desenvolupades als laboratoris de recerca de la Universitat, d'Eurecat o de l'Empresa. Els lliurables, excepte la memòria de la tesi, seran confidencials. Igualment, els directors de la tesi, el responsable tècnic de l'Empresa i el doctorand o doctoranda es reuniran de forma regular, com a mínim, cada 3 mesos per avaluar l'estat del projecte.

D'altra banda, anualment el director o directora de la tesi, el responsable d'empresa i el doctorand o la doctoranda hauran de formalitzar un informe, segons el model facilitat per la Generalitat, certificant que l'activitat del doctorand o doctoranda està seguint el curs previst en relació al projecte, així com una relació de les despeses a justificar a la fi del gaudi de l'ajut.

### **Setena. Publicacions**

Quan Eurecat o la URV vulguin utilitzar els resultats parcials o finals, en part o totalment, per difondre'ls o publicar-los com a article, conferència, etc., hauran de sol·licitar la conformitat de l'Empresa per escrit. Aquesta ha de comunicar l'autorització o manifestar el seu desacord en un termini màxim de 30 dies. Transcorregut aquest termini sense resposta, s'entendrà que la petició de publicació ha estat desestimada.

El doctorand o doctoranda pot redactar, amb el consentiment previ de l'Empresa, articles o publicacions relatius al projecte i, atès que poden contenir informació confidencial o subjecte a propietat industrial o intel·lectual, que és titularitat de l'Empresa, per a la publicació o difusió de qualsevol dada o informació relativa al projecte, i especialment dels resultats totals o parcials de la recerca, com a article, conferència, memòria, etc., el doctorand o doctoranda ha d'obtenir l'autorització prèvia i expressa del responsable del projecte per part de l'Empresa.

La prohibició per publicar o difondre resultats o informació relativa al projecte podrà sustentat-se en el simple fet de que la seva difusió o publicació podria comprometre o perjudicar els drets de propietat industrial o intel·lectual del projecte, els quals són titularitat de l'Empresa. Així mateix, qualsevol publicació ha d'incloure el logotip de l'Empresa, una referència al projecte i l'esment que es tracta d'un estudi elaborat en el marc del Pla de Doctorats Industrials.

L'Empresa podrà difondre o publicar els resultats del projecte, parcials o finals, en qualsevol moment i a través de qualsevol via que ho consideri oportú, sense més limitació que la d'esmentar la participació de les altres parts, així com les persones que han intervingut activament en el projecte.

En qualsevol cas, en totes les publicacions s'ha de respectar sempre la menció dels autors com a autors del treball.

### **Vuitena. Confidencialitat de la informació i dels resultats**

D'acord amb el que estableix l'article 14.6 del Reial decret 99/2011, de 28 de gener, pel qual es regulen els ensenyaments oficials de doctorat (BOE núm. 35 de 10 de febrer de 2011), en circumstàncies excepcionals, com ara l'existència de convenis de confidencialitat amb empreses o la possibilitat de generació de patents que recaiguin sobre el contingut de la tesi, les universitats han d'habilitar els procediments oportuns perquè s'asseguri la no-publicitat d'aquests aspectes durant l'acte de defensa, el dipòsit de la tesi doctoral en format electrònic obert en un repositori institucional i la remissió corresponent al Ministeri d'Educació.

El precepte legal referit en el paràgraf anterior resulta d'aplicació al projecte al que fa referència aquest conveni de col·laboració, i per tant, les Parts adoptaran les mesures necessàries per tal de garantir que els actes referits en els apartats 4º y 5º de l'article 14 del RD 99/2011, es duiguin a terme respectant la confidencialitat de la informació.

De la mateixa manera, l'Empresa es compromet a facilitar la implementació d'aquests processos per facilitar la defensa i l'avaluació de la tesi doctoral i la publicació o arxiu en repositori institucional posterior, en els termes prèviament establerts per les parts.

En qualsevol cas, la informació que les parts s'intercanviïn per al desenvolupament del projecte ha de ser tractada de manera confidencial per totes les parts, independentment del suport en el que es trobi, inclús la que hagi estat transmesa de forma verbal o per simple observació en el decurs de la investigació. Sens perjudici que les Parts puguin marcar expressament certa informació o documents que entreguin a l'altre Part amb la identificació de "informació confidencial", o expressió similar, en tot cas es considerarà que té el caràcter de confidencial tota la informació científica, tècnica i comercial, els gràfics, els plànols, els dibuixos, així com les formulacions, mostres, preparats, conclusions, resultats provisionals o definitius d'assajos o estudis previs, coneixements funcionals, know-how, i qualsevol altra informació continguda en qualsevol suport que, amb anterioritat a la signatura d'aquest conveni, fos propietat exclusiva de cadascuna de les parts i no hagués estat divulgada o comunicada al públic per cap mitjà. A efectes aclaridors, l'atorgament d'aquest conveni no podrà ser interpretat com una cessió, llicència, o transmissió de drets o titularitat, respecte de la informació confidencial que correspon a les Parts.

En conseqüència, les parts no poden desvetllar aquesta informació definida com a confidencial, ni fer-la pública de manera unilateral per cap mitjà sense l'autorització escrita prèvia de la part propietària de la informació, ni utilitzar-la per a finalitats diferents a les pròpies del desenvolupament del projecte.

En relació amb l'anterior, les parts han de vetllar perquè, dins de les seves respectives organitzacions, la informació que comparteixin sigui coneguda i utilitzada únicament per les persones que participen en el projecte, les quals han d'estar convenientment informades d'aquest caràcter confidencial.

De la mateixa manera, tenen caràcter secret i per tant s'han de tractar de manera confidencial els resultats derivats del projecte (sens perjudici de la seva utilització per part del doctorand o doctoranda, per a la realització i la defensa de la seva tesi doctoral, sempre d'acord amb les

limitacions i cauteles referides més a dalt, per tal de protegir els drets de propietat industrial i intel·lectual que corresponen a l'Empresa).

Als efectes d'aquest conveni s'entén per "*resultat/s derivat/s del projecte*" tota aquella informació, documentació, notes, informes, coneixements tècnics, científics, equips o materials, deduccions o conclusions, ja sigui parcials o finals, provisionals o definitives, resultats d'anàlitzes, tals com estudis in-vitro, cromatografies i caracteritzacions, saber fer, mètodes de treball, dades o estadístiques, que hagin estat confeccionats, intercanviats entre les Parts, o obtinguts, inclús de forma accidental o fortuïta, en el desenvolupament del projecte objecte d'aquest Conveni, independentment de que aquests resultats s'hagin assolit en les instal·lacions d'una o altra part, amb el material o maquinària d'una altra part, i/o amb la intervenció del personal o recursos d'una o altra part. Tret de pacte en contrari per escrit entre les Parts, atorgat amb caràcter previ, s'entendrà que tota la informació confidencial referent a resultat/s derivat/s del projecte correspon i és titularitat de l'Empresa.

Les parts s'obliguen, així mateix, a informar-se immediatament de qualsevol actuació contrària als pactes recollits en aquesta clàusula de què tinguin coneixement i a posar tots els mitjans al seu abast per bloquejar els usos indeguts de la informació confidencial.

L'obligació de confidencialitat es manté en vigor fins i tot després de la finalització d'aquest Conveni i, indefinidament, mentre es mantingui el caràcter confidencial i secret de la informació. A la finalització d'aquest conveni, les parts han de retornar-se o destruir tota aquella informació a la qual hagin tingut accés, i han de garantir per escrit que no guarden cap còpia en cap format, sense l'autorització prèvia i expressa de la part propietària de la informació.

La contravenció del deure de confidencialitat pot donar lloc a la resolució d'aquest conveni, sens perjudici de les conseqüències legals que puguin derivar-se per a l'infractor i la sol·licitud eventual de danys i perjudicis de la part afectada.

### **Novena. Propietat intel·lectual i industrial**

L'Empresa serà la titular de tots els drets de propietat intel·lectual i industrial relacionats amb el Projecte, i especialment, els que provinguin dels "*resultats derivats del projecte*" (segons aquest terme ha estat definit en l'anterior clàusula vuitena), i per tant, sense caràcter limitatiu: independentment de que hagin estat generats, total o parcialment, en les instal·lacions o amb la maquinària de les altres Parts, per personal o amb recursos de les altres Parts, o pel doctorand o doctoranda, en tant que aquest últim és treballador de l'Empresa, d'acord amb el que s'estableix en aquest conveni i el que preveu la legislació vigent aplicable.

En relació als resultats derivats del Projecte, siguin aquests susceptibles o no de ser protegits, mitjançant dret de patent o d'altres instruments que resultin escaients en cada cas, els drets d'explotació comercial correspondran sempre i en tot cas a l'Empresa, en la seva integritat, sens perjudici de que, d'acord amb la legislació vigent, es mencionaran quan resulti oportú els inventors o autors (drets morals), segons el cas, en proporció a la seva participació. L'Empresa podrà decidir, de forma discrecional, que els resultats derivats del projecte siguin protegits mitjançant secret empresarial, i per tant, no fer-los públics en cap moment.

Si això fos necessari, Eurecat, la URV i/o el doctorant o doctoranda, col·laboraran amb l'Empresa en la formalització dels actes que aquesta última estimi oportuns per tal de protegir en deguda forma els drets de propietat industrial o intel·lectual que es derivin del projecte, i en especial, sense caràcter limitatiu, es comprometen de forma irrevocable a subscriure els documents públics o privats que resultin escaients a tal fi.

Quan la generació de resultats del projecte pugui incloure una proporció extraordinària de coneixements previs que corresponguin a Eurecat, la URV i/o el doctorant o doctoranda, les Parts podran pactar, de forma prèvia i per escrit, una titularitat conjunta o compartida sobre els drets d'explotació comercial que se'n derivin. En conseqüència, i per tal d'evitar dubtes interpretatius, es fa constar que, a falta d'un acord previ per escrit en sentit contrari, es presumirà que la



titularitat sobre els “resultats derivats del projecte” corresponen en tot cas i íntegrament a l’Empresa.

#### **Desena. Protecció de les dades de caràcter personal**

D’acord amb la legislació vigent, ni cap de les parts ni el doctorand o doctoranda no poden aplicar o utilitzar les dades de caràcter personal a les quals tingui accés qualsevol de les parts en virtut dels pactes d’aquest Conveni, amb finalitats diferents a les inherents al desenvolupament del projecte.

En conseqüència, ni les parts ni el doctorand o doctoranda no poden cedir-les, comunicar-les, copiar-les o distribuir-les a altres persones o entitats, ni tan sols per a la seva simple conservació, sense l’autorització escrita prèvia de qui correspongui.

#### **Onzena. Ús de la imatge corporativa**

Si per fer menció de la participació de les parts es considera necessari l’ús de la imatge corporativa o el logotip de les parts, s’ha de demanar l’autorització prèvia i per escrit a la part corresponent, especificant-hi l’ús i el tipus d’imatge que s’utilitzarà i sobre quin suport es reproduirà.

L’autorització ha d’especificar l’ús o els usos pels quals s’atorga, així com el període de vigència. No obstant això, quan l’ús de logotips i altres marques identificatives de qualsevol de les parts hagi de tenir caràcter comercial per a l’entitat que en sol·licita l’ús, caldrà formalitzar el contracte de llicència de marca corresponent.

En les publicacions i altres resultats que es puguin produir gràcies a la convocatòria de doctorats industrials (DI), cal fer esment del suport del Pla de Doctorats Industrials de la Generalitat de Catalunya.

#### **Dotzena. Resolució del Conveni**

Són causes de resolució d’aquest conveni les següents:

- El mutu acord entre les parts signatàries.
- L’expiració del termini de vigència del Conveni.
- La cancel·lació del projecte per qualsevol de les parts signatàries o per la renúncia del doctorand o doctoranda al seu desenvolupament i contracte laboral.
- L’incompliment manifest del que preveuen les clàusules acordades, especialment les de confidencialitat i de propietat intel·lectual i industrial. En aquests casos, la part no afectada per l’incompliment ha de comunicar a la part incomplidora, per escrit, amb còpia a les demés Parts, els incompliments detectats o les causes que sustentin la resolució. La part incomplidora pot esmenar l’incompliment o formular la seva rèplica en el termini de quinze (15) des de la recepció de l’escrit de denúncia. No obstant, quan l’incompliment no sigui esmenable, la resolució del Conveni tindrà efectes immediats des del moment en que la Part no afectada hagi remés la comunicació per escrit.
- La no-superació per part del doctorand o doctoranda de les avaluacions que es realitzin en el marc dels estudis de doctorat.

En cas que es resolgui el Conveni per qualsevol de les causes enumerades anteriorment, finalitzarà qualsevol obligació econòmica de l’empresa envers el doctorand o doctoranda o la universitat, amb efectes immediats.

#### **Tretzena. Modificació del Conveni**

Les parts poden acordar la modificació parcial o total dels termes d’aquest conveni per assegurar-ne la viabilitat o adaptar-lo a les noves necessitats. Aquestes modificacions hauran de constar per escrit, en forma d’addenda de modificació de l’actual que, en qualsevol cas, han de signar degudament totes les parts.

### **Catorzena. Règim d'acords i solució de controvèrsies**

Les parts signatàries expressen el compromís de complir les obligacions respectives de bona fe i de dur a bon terme totes i cadascuna de les negociacions que siguin necessàries per complir aquest acord de manera satisfactòria per les parts.

Qualsevol controvèrsia que derivi de la interpretació, el compliment o l'execució dels acords d'aquest document s'ha de resoldre de mutu acord entre les parts.

Quan no sigui possible arribar a cap acord, els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona seran els competents per dirimir qualsevol qüestió que pogués sorgir entre les parts sobre la interpretació o el compliment dels pactes continguts en aquest Conveni, aquestes se sotmeten a la seva jurisdicció i competència, renunciant a qualsevol altre fur que els pogués correspondre, llevat d'aquelles qüestions que no siguin disponibles.

### **Quinzena. Durada i vigència del Conveni**

La durada inicial del Conveni és de tres anys comptadors a partir de la data de resolució d'adjudicació dels ajuts o de la data de contracte laboral, si la data de contracte és posterior a la de resolució, d'acord amb les bases de la convocatòria. Un cop assolida la durada inicial les Parts podran acordar prorrogar-lo, sempre que ho estableixin per escrit amb una antelació mínima de dos (2) mesos a la data de finalització i facin constar la durada que tindrà la pròrroga i per un període màxim de 4 anys.

L'eficàcia d'aquest conveni i de les obligacions que li són inherents pot quedar supeditada a l'efectiva adjudicació del finançament previst en la convocatòria de doctorats industrials sota la modalitat de cofinançament.

En cas que no s'obtingui el finançament públic, per acord mutu de les parts, mitjançant addenda, si escau, es pot o bé modificar les obligacions recollides en el conveni o bé resoldre'l.

Els assumptes que no estiguin expressament regulats en aquest Conveni s'han de resoldre de comú acord i per escrit, i les dues parts els han de signar, per mitjà d'addendes que passaran a formar part d'aquest Conveni.

A la finalització de la vigència d'aquest conveni, o resolució del mateix per qualsevol causa, tots els pactes que conté deixaran d'estar en vigor, tret dels que específicament s'hagi estipulat el contrari, en especial, sense caràcter limitatiu, els relatius als drets de propietat intel·lectual i industrial, i a les obligacions de secret i confidencialitat.

I, com a prova de conformitat total, les parts signen aquest conveni,

Representant de Brudy Technology

La rectora de la Universitat Rovira i Virgili

Representant de l'Eurecat

## Annex 1. Descripció del projecte de recerca

Els àcids grassos poliinsaturats  $\omega$ -3 (AGPI) com l'àcid eicosapentaenoic (EPA) i especialment l'àcid docosahexaenoic (DHA) desenvolupen un paper clau en el desenvolupament i multitud de funcions de l'organisme<sup>1</sup>. No obstant això, només una petita part és sintetitzada endògenament pel cos humà i es requereix una suplementació continuada d'aquests compostos per suplir els dipòsits limitats en el teixit adipós.

Els AGPI  $\omega$ 3 destaca per exercir un ampli conjunt d'accions fisiològiques entre les que destaquen la seva contribució a resoldre la inflamació sistèmica de baix grau, modular biomarcadors de patologies cardiovasculars i carcinògenes, reduint així el risc de desenvolupar aquestes patologies 2,3. A més, aquestes molècules proporcionen una protecció significativa contra altres malalties cròniques i metabòliques com la diabetis, l'obesitat, l'osteoporosi, la degeneració neurològica i les fractures òssies 4-7.

A nivell dietètic, les recomanacions suggereixen incrementar el consum de AGPI  $\omega$ 3 a la població, considerant que la dieta occidental, encara que amb aliments el contingut en aquests components és ric, és pobre en la seva adherència real<sup>8</sup>. Des de fa temps s'ha fomentat el consum d'aliments rics EPA i DHA, principalment peixos grassos, i, especialment el desenvolupament d'aliments funcionals i nutracèutics que els continguin en concentracions fisiològicament útils<sup>9</sup>.

No obstant això, l'absorció d'EPA i DHA de productes amb omega-3 depèn de la configuració molecular específica que presenta davant els enteròcits gastrointestinals. A diferència dels triglicèrids i fosfolípids, que són hidrolitzats principalment per la lipasa pancreàtica dependent de colipasa, els èsters etílics (EE) d'EPA i DHA, requereixen una digestió addicional amb una lipasa dependent de sals biliars 10,11. En conseqüència, la biodisponibilitat dels EE de AGPI  $\omega$ 3 és considerablement més baixa que els triglicèrids i els fosfolípids i, segons diferents autors, depèn en gran mesura de l'contingut de greix a la farina en la dieta el que estimula l'activitat dels enzims pancreàtics millorant la absorció<sup>12,13</sup>. Per contra, a diferència de les formes EE que requereixen un pas metabòlic, les formes en àcid gras lliures (de l'anglès free fatty acids, FFA) d'omega-3 no depenen de l'activitat de l'enzim pancreàtica i, per tant, tenen una biodisponibilitat millorada, que és especialment independent de l'contingut de greix del menjar, com es va demostrar en assaigs previs a humans<sup>14</sup>.

En general, estem davant d'un escenari en el qual podem trobar una elevada versatilitat d'estructures químiques (èsters etílics, triglicèrids, fosfolípids o àcids grassos lliures), en contingut variables respecte el total d'àcids grassos (des de 20 fins 80%) i normalment generats per síntesi enzimàtiques amb una biodisponibilitat i bioactivitat encara optimitzables industrialment i amb gran potencial i recorregut al mapa de la investigació.

### DOCTORAT INDUSTRIAL - PROJECTE I PROPOSTA DE PLA DE TREBALL

El projecte de Doctorat Industrial presentat per l'empresa Brudy Technology en col·laboració amb Eurecat- Centre Tecnològic de Catalunya i la URV, se centra en noves estructures de lípids basant-AGPI  $\omega$ 3 amb la finalitat d'incrementar la seva biodisponibilitat i la seva bioactivitat.

El projecte planteja generar coneixement sobre noves estructures moleculars de triglicèrids sobre la base de la posició que ocupa el DHA (TG-DHA) i combinant amb addicions en altres posicions d'àcids grassos d'alt potencial com l'àcid oleic. El potencial d'l'àcid oleic sobre la salut està contrastat, però a més es suggereix que pot exercir un efecte tecnològic protegint a l'DHA de processos oxidatius químics, augmentant així la vida útil del producte.

Durant el pla de treball es realitzaran tasques de caracterització, estudi de biodisponibilitat i validació de la bioactivitat de diferents triglicèrids estructurats. El pla de treball previst es detalla a continuació, tot i que es contemplarà introduir possibles modificacions segons es vagin produint resultats.

*Los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 (AGPI) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y especialmente el ácido docosahexaenoico (DHA) desarrollan un papel clave en el desarrollo y multitud de funciones del organismo<sup>1</sup>. Sin embargo, sólo una pequeña parte es sintetizada*

endógenamente por el cuerpo humano y se requiere una suplementación continuada de estos compuestos para suplir los depósitos limitados en el tejido adiposo.

Los AGPI w3 destaca por ejercer un amplio conjunto de acciones fisiológicas entre las que destacan su contribución a resolver la inflamación sistémica de bajo grado, modular biomarcadores de patologías cardiovasculares y carcinógenas, reduciendo así el riesgo de desarrollar estas patologías <sup>2,3</sup>. Además, estas moléculas proporcionan una protección significativa contra otras enfermedades crónicas y metabólicas como la diabetes, la obesidad, la osteoporosis, la degeneración neurológica y las fracturas óseas <sup>4-7</sup>.

A nivel dietético, las recomendaciones sugieren incrementar el consumo de AGPI w3 en la población, considerando que la dieta occidental, aunque con alimentos cuyo contenido en estos componentes es rico, es pobre en su adherencia real<sup>8</sup>. Desde hace tiempo se ha fomentado el consumo de alimentos ricos EPA y DHA, principalmente pescados grasos, y, en especial el desarrollo de alimentos funcionales y nutracéuticos que los contengan en concentraciones fisiológicamente útiles<sup>9</sup>.

No obstante, la absorción de EPA y DHA de productos con omega-3 depende de la configuración molecular específica que presenta ante los enterocitos gastrointestinales. A diferencia de los triglicéridos y fosfolípidos, que son hidrolizados principalmente por la lipasa pancreática dependiente de colipasa, los ésteres etílicos (EE) de EPA y DHA, requieren una digestión adicional con una lipasa dependiente de sales biliares <sup>10,11</sup>. En consecuencia, la biodisponibilidad de los EE de AGPI w3 es considerablemente más baja que los triglicéridos y los fosfolípidos y, según distintos autores, depende en gran medida del contenido de grasa en la harina en la dieta lo que estimula la actividad de las enzimas pancreáticas mejorando la absorción<sup>12,13</sup>. Por el contrario, a diferencia de las formas EE que requieren un paso metabólico, las formas en ácido graso libres (del inglés free fatty acids, FFA) de omega-3 no dependen de la actividad de la enzima pancreática y, por lo tanto, tienen una biodisponibilidad mejorada, que es especialmente independiente del contenido de grasa de la comida, como se demostró en ensayos previos en humanos<sup>14</sup>.

En general, estamos ante un escenario en el que podemos encontrar una elevada versatilidad de estructuras químicas (ésteres etílicos, triglicéridos, fosfolípidos o ácidos grasos libres), en contenido variables respecto al total de ácidos grasos (desde 20 hasta 80%) y normalmente generados por síntesis enzimáticas con una biodisponibilidad y bioactividad todavía optimizables industrialmente y con gran potencial y recorrido en el plano de la investigación.

#### **DOCTORADO INDUSTRIAL – PROYECTO Y PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO**

**El proyecto de Doctorado Industrial presentado por la empresa Brudy Technology en colaboración con Eurecat- Centre Tecnològic de Catalunya y la URV, se centra en nuevas estructuras de lípidos en base a AGPI w3 con la finalidad de incrementar su biodisponibilidad y su bioactividad.**

El proyecto plantea generar conocimiento sobre nuevas estructuras moleculares de triglicéridos en base a la posición que ocupa el DHA (TG-DHA) y combinando con adiciones en otras posiciones de ácidos grasos de alto potencial como el ácido oleico. El potencial del ácido oleico sobre la salud está contrastado, pero además se sugiere que puede ejercer un efecto tecnológico protegiendo al DHA de procesos oxidativos químicos, aumentando así la vida útil del producto.

Durante el plan de trabajo se realizarán tareas de caracterización, estudio de biodisponibilidad y validación de la bioactividad de diferentes triglicéridos estructurados. El plan de trabajo previsto se detalla a continuación, aunque se contemplará introducir posibles modificaciones según se vayan produciendo resultados.

Vistiplau del director de l'Escola de Postgrau i Doctorat de la URV.

Dr. Josep Ribalta Vives

## Annex 2. Pla de treball del doctorand o doctoranda

### AÑO 1

- *Investigación bibliográfica.*

- **Estudios de citotoxicidad de distintas formulaciones de TG-DHA.**

*Estudios in vitro de dosis-respuesta en distintas formulaciones. Se prevé el uso de fibroblastos o queratinocitos, entre otros para el ensayo de viabilidad celular.*

- **Estudio de biodisponibilidad de distintas formulaciones de TG-DHA**

*Estudios in vitro y uso de técnicas analíticas de cromatografía acoplada a espectrometría de masas para cuantificar la biodisponibilidad derivada de la incubación de distintas formulaciones de TG-DHA a concentraciones subtóxicas.*

- **Estudio de cribado de bioactividad de distintas formulaciones de TG-DHA** (se prevé unes 20 fórmulas)

*Se determinará la capacidad antioxidante, antiinflamatoria, sinaptogénica (determinación de sinaptamida, por ejemplo) y moduladora del perfil lipídico en modelos in vitro sometidos a estrés oxidativo, inflamación y estrés lipídico.*

*Se contempla ampliar el abanico de cribado de acciones biológicas para determinar posible funcionalidad de los compuestos sobre la retinopatía diabética. Por ejemplo, se propone la evaluación del comportamiento de células ganglionares de glaucoma en respuesta al estrés lumínico.*

- **Informe de seguimiento**

### ANY 1

- Recerca bibliogràfica.

- Estudis de citotoxicitat de diferents formulacions de TG-DHA.

*Estudis in vitro de dosi-resposta en diferents formulacions. Es preveu l'ús de fibroblasts o queratinòcits, entre d'altres per a l'assaig de viabilitat cel·lular.*

- Estudi de biodisponibilitat de diferents formulacions de TG-DHA

*Estudis in vitro i ús de tècniques analítiques de cromatografia acoblada a espectrometria de masses per quantificar la biodisponibilitat derivada de la incubació de diferents formulacions de TG-DHA a concentracions subtóxicas.*

- Estudi de cribatge de bioactivitat de diferents formulacions de TG-DHA (es preveu uns 20 fórmules)

*Es determinarà la capacitat antioxidant, antiinflamatòria, sinaptogénica (determinació de sinaptamida, per exemple) i moduladora de l'perfil lipídic en models in vitro sotmesos a estrés oxidatiu, inflamació i estrés lipídic.*

*Es preveu ampliar el ventall de cribatge d'accions biològiques per determinar possible funcionalitat dels compostos sobre la retinopatía diabètica. Per exemple, es proposa l'avaluació de l'comportament de cèl·lules ganglionars de glaucoma en resposta a l'estrès lumínic.*

- Informe de seguiment

### AÑO 2

- *Investigación bibliográfica.*

- **Estudio de bioactividad y mecanismos de acción biológica de distintas formulaciones de TG-DHA**

*Caracterización en las moléculas más bioactivas. Se caracterizará el mecanismo molecular que justifique su actividad funcional atendiendo a los resultados del primer año. En especial, se estudiará el efecto en un modelo de agresión dérmica usando modelos in vitro - fibroblastos, queratinocitos – para identificar mecanismos de acción antioxidante (metabolismo oxidante, enzimas antioxidantes, etc...), de actividad sinaptogénica y de actividad antiinflamatoria y reguladora del metabolismo lipídico.*

### ANY 2

- Recerca bibliogràfica.

- Estudi de bioactivitat i mecanismes d'acció biològica de diferents formulacions de TG-DHA

Caracterització en les molècules més bioactives. Es caracteritzarà el mecanisme molecular que justifiqui la seva activitat funcional atenent els resultats del primer any. Especialment, s'estudiarà l'efecte en un model d'agressió dèrmica usant models in vitro - fibroblasts, queratinòcits - per identificar mecanismes d'acció antioxidant (metabolisme oxidant, enzims antioxidants, etc ...), d'activitat sinaptogènica i d'activitat antiinflamatòria i reguladora del metabolisme lipídic

AÑO 3

**• Estudio de bioactividad y mecanismos de acción biológica de formulaciones de TG-DHA en modelos humanos**

*Determinación de metabolitos en muestras biológicas obtenidas en estudios de intervención nutricionales realizados en paralelo por la empresa. En concreto se planteará la realización de analíticas en estudios de intervención que la empresa tiene actualmente en marcha. Entre ellos: 1) Efecto de TG-DHA sobre la esteatosis hepática en población infantil (ejecución en el Institut de Recerca de la Vall d'Hebron).*

*Entre los ensayos a realizar destaca la determinación del perfil lipídico en membrana de eritrocitos (previsión de terminar el estudio: 2021-2022). Tamaño de muestra: 160 niñ@s*

*2) Efecto de TG-DHA en la reducción de neuroblastoma en población infantil (ejecución en Hospital Sant Joan de Déu). Tamaño de muestra: 10 niñ@s*

*Entre los ensayos a realizar destaca la determinación del perfil lipídico en membrana de eritrocitos y incorporación de DHA en muestras tumorales (previsión de terminar el estudio: 2022-2023). Tamaño de muestra: 160 niñ@s*

*3) Efecto de TG-DHA en prematuros*

*4) Análisis del perfil lipídico en membrana de eritrocitos en (muy) reducidas cantidades de sangre. (ejecución en Hospital Parc Taulí). Tamaño de muestra: por determinar (previsión de terminar el estudio: indefinida, estudio por empezar)*

*5) Estudio del efecto de TG-DHA sobre la queratocornea (ejecución: Hospital Clínico Universitario de Valencia). (por confirmar) Tamaño de muestra (por confirmar)*

*Estudio ya casi terminado en el que se precisa la determinación de:*

*a. Citoquinas en sangre y lágrima*

*6) Estudio del efecto de TG-DHA y lactoferrina en mujeres gestantes de fetos de bajo peso (ejecución en Hospital Sant Joan de Déu). Tamaño de muestra (por confirmar). Estudio en el que se precisa:*

*a. determinación basal de DHA en membrana de eritrocitos en madre*

*b. determinación basal de DHA en membrana de eritrocitos y en neonato*

*c. determinación de DHA calostro*

*En esta anualidad, se procurará consolidar los resultados obtenidos en etapas preclínicas de la tesis y confirmar los resultados a nivel clínico. Se evaluará la incorporación de estudios mediante tecnologías ómicas para poder elucidar y confirmar el mecanismo de acción biológica de las estructuras TG-DHA más prometedoras según los resultados obtenidos hasta entonces.*

**• Redacción del documento de tesis.**

**Tareas desarrolladas en Brudy**

- Obtención de las distintas formulaciones de TG-DHA
- Desarrollo de las formulaciones definitivas de TG-DHA a incorporar en los distintos estudios.
- Desarrollo de los estudios in vitro
- Obtención de las muestras biológicas de los estudios de intervención nutricionales.

- *Determinación analítica de las muestras biológicas de los estudios de intervención nutricionales.*
- *Redacción de artículos, del informe de seguimiento y de la memoria de tesis doctoral.*

#### **Tareas desarrolladas en Eurecat**

- *Seguimiento académico y de la planificación del trabajo experimental, así como en el análisis e interpretación de resultados. Propuestas de estudios no contemplados inicialmente en el plan de trabajo pero que por su interés deban ser incluidos.*
- *Colaboración en el desarrollo de los estudios de citotoxicidad, biodisponibilidad y bioactividad in vitro y de la redacción de artículos científicos*
- *Facilitar el acceso a las instalaciones al doctorando para que pueda poner a punto la implementación de líneas celulares de interés para Brudy*
- *Acompañamiento en el proceso de redacción de artículos, de tesis doctoral y de los informes de seguimiento anuales.*

#### **Entregables**

- *Se prevé realizar tres publicaciones científicas (una por año) en el ámbito de la estructuración de lípidos con AGP w3. Las publicaciones de los resultados se publicarán en tiempo y forma para no poner en riesgo posibles patentes.*
- *Dos informes de seguimiento los dos primeros años para evaluar el correcto seguimiento del trabajo de investigación*
- *Memoria de tesis doctoral.*

#### **ANY 3**

- **Estudi de bioactivitat i mecanismes d'acció biològica de formulacions de TG-DHA en models humans**

Determinació de metabòlits en mostres biològiques obtingudes en estudis d'intervenció nutricional realitzats en paral·lel per l'empresa. En concret es plantejarà la realització d'analítiques en estudis d'intervenció que l'empresa té actualment en marxa. Entre ells:

1) Efecte de TG-DHA sobre l'esteatosi hepàtica en població infantil (execució en l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron).

Entre els assajos a realitzar destaca la determinació de l'perfil lipídic en membrana d'eritròcits (previsió d'acabar l'estudi: 2021-2022). Mida de mostra: 160 nens i nenes

2) Efecte de TG-DHA en la reducció de neuroblastoma en població infantil (execució en Hospital Sant Joan de Déu). Mida de mostra: 10 infants.

3) Efecte de TG-DHA en prematurs.

4) Anàlisi de l'perfil lipídic en membrana d'eritròcits a (molt) reduïdes quantitats de sang. (Execució en Hospital Parc Taulí). Mida de mostra: per determinar (Previsió d'acabar l'estudi: indefinida, estudi per començar)

5) Estudi de l'efecte de TG-DHA sobre la queratocornea (execució: Hospital Clínic Universitari de València). (Per confirmar) Mida de mostra (per confirmar)

Estudi ja gairebé acabat en el qual es precisa la determinació de:

a. Citocines en sang i llàgrima

6) Estudi de l'efecte de TG-DHA i lactoferrina en dones gestants de fetus de baix pes (execució en Hospital Sant Joan de Déu). Mida de mostra (per confirmar). Estudi en què es necessita:

a. determinació basal de DHA en membrana d'eritròcits en mare

b. determinació basal de DHA en membrana d'eritròcits i en nounat

### c. determinació de DHA calostre

En aquesta anualitat, es procurarà consolidar els resultats obtinguts en etapes preclíniques de la tesi i confirmar els resultats a nivell clínic. S'avaluarà la incorporació d'estudis mitjançant tecnologies òmiques per poder elucidar i confirmar el mecanisme d'acció biològica de les estructures TG-DHA més prometedores segons els resultats obtinguts fins aleshores.

#### • Redacció del document de tesi.

#### Tasques desenvolupades a Brudy

- Obtenció de les diferents formulacions de TG-DHA
- Desenvolupament de les formulacions definitives de TG-DHA a incorporar en els diferents estudis.
- Desenvolupament dels estudis in vitro
- Obtenció de les mostres biològiques dels estudis d'intervenció nutricionals.
- Determinació analítica de les mostres biològiques dels estudis d'intervenció nutricionals.
- Redacció d'articles, de l'informe de seguiment i de la memòria de tesi doctoral.

#### Tasques desenvolupades a l'Eurecat

- Seguiment acadèmic i de la planificació de la feina experimental, així com en l'anàlisi i interpretació de resultats. Propostes d'estudis no contemplats inicialment en el pla de treball però que pel seu interès hagin de ser inclosos.
- Col·laboració en el desenvolupament dels estudis de citotoxicitat, biodisponibilitat i bioactivitat in vitro i de la redacció d'articles científics
- Facilitar l'accés a les instal·lacions a l'doctorand perquè pugui posar a punt la implementació de línies cel·lulars d'interès per Brudy
- Acompanyament en el procés de redacció d'articles, de tesi doctoral i dels informes de seguiment anuals.

#### Lliurables

- Es preveu realitzar tres publicacions científiques (una per any) en l'àmbit de l'estructuració de lípids amb AGP w3. Les publicacions dels resultats es publicaran en temps i forma per no posar en risc possibles patents.
- Dos informes de seguiment dels dos primers anys per avaluar el correcte seguiment de la feina d'investigació
- Memòria de tesi doctoral.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Saini, R. K. & Keum, Y. S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sciences* vol. 203 255–267 (2018).
2. Adkins, Y. & Kelley, D. S. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutritional Biochemistry* vol. 21 781–792 (2010).
3. Del Gobbo, L. C. *et al.*  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: Pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern. Med.* **176**, 1155–1166 (2016).
4. Bazinet, R. P. & Layé, S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 15 771–785 (2014).
5. Berquin, I. M., Edwards, I. J. & Chen, Y. Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Letters* vol. 269 363–377 (2008).
6. Innis, S. M. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research* vol. 1237 35–43 (2008).
7. Kang, J. X. & Liu, A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews* vol. 32 201–210 (2013).
8. Scoditti, E., Capurso, C., Capurso, A. & Massaro, M. Vascular effects of the Mediterranean diet-Part II: Role of omega-3 fatty acids and olive oil polyphenols. *Vascular Pharmacology* vol. 63 127–134 (2014).



9. Rodrigo Valenzuela, B., Gladys Tapia, O., Marcela González, E. & Alfonso Valenzuela, B. Omega-3 fatty acids (EPA and DHA) and its application in diverse clinical situations. *Rev. Chil. Nutr.* **38**, 356–367 (2011).
10. Tsujita, T. & Okuda, H. The Synthesis of Fatty Acid Ethyl Ester by Carboxylester Lipase. *Eur. J. Biochem.* **224**, 57–62 (1994).
11. Hui, D. Y. & Howles, P. N. Carboxyl ester lipase: Structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Journal of Lipid Research* vol. 43 2017–2030 (2002).
12. Ikeda, I. *et al.* Digestion and lymphatic transport of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids given in the form of triacylglycerol, free acid and ethyl ester in rats. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab.* **1259**, 297–304 (1995).
13. Lawson, L. D. & Hughes, B. G. Human absorption of fish oil fatty acids as triacylglycerols, free acids, or ethyl esters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **152**, 328–335 (1988).
14. Davidson, M. H., Johnson, J., Rooney, M. W., Kyle, M. L. & Kling, D. F. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J. Clin. Lipidol.* **6**, 573–584 (2012).

Vistiplau del director de l'Escola de Postgrau i Doctorat de la URV.

Dr. Josep Ribalta Vives