



CONVENI ESPECÍFIC DE COL·LABORACIÓ ENTRE L'EMPRESA MEDCOM ADVANCE, SA I LA UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI PER AL DESENVOLUPAMENT D'UN PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EN LA MODALITAT DE COFINANÇAMENT

PARTS

Entorn empresarial

D'una part, l'empresa MEDCOM ADVANCE, SA (en endavant, l'EMPRESA), representada pel Sr. Juan Sagalés Mañas, director general segons l'escriptura de constitució atorgada davant el notari de Barcelona Sr. Santiago García Ortiz el dia 23 de maig de 2001, amb el número 1816 del seu protocol. L'EMPRESA té el seu domicili social al carrer Catalunya, núm. 83-85, Business Park-Ed. Brasil, codi postal 08840 de Viladecans, i el seu CIF és A66096785.

Entorn acadèmic

D'altra banda, la Universitat Rovira i Virgili (en endavant, la URV), representada pel Dr. Josep Anton Ferré Vidal, rector en virtut del seu nomenament pel Decret 72/2014, de 27 de maig (DOGC 6633, de 29 de maig de 2014), 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.

Les parts ens reconeixem mútuament la capacitat legal suficient per obligar les entitats respectives.

ANTECEDENTS

1. L'EMPRESA té com un dels seus objectius principals desenvolupar línies de recerca relacionades amb nous materials per aplicacions mèdiques.
2. El Prof. Ramon À. Alvarez Puebla, del Departament de Química Física i Inorgànica de la URV, desenvolupa línies de recerca en el camp de la fotònica i ultradetecció.

3. L'EMPRESA i el Prof. Ramon À. Alvarez Puebla de la URV estem interessats a desenvolupar línies de recerca conjuntes en el camp de la fotònica i Ultradetecció, per participar en el Pla de doctorats industrials impulsat per la Generalitat de Catalunya, els objectius del qual són:

- Contribuir a la competitivitat i internacionalització del teixit industrial català mitjançant la transferència de talent investigador a les empreses.
- Retenir el talent investigador.
- Oferir als estudiants de doctorat la incorporació a l'EMPRESA per dur a terme projectes d'R+D+I.
- Establir, enfortir i consolidar les relacions i la recerca col·laborativa entre universitats i empreses.

4. El Pla esmentat preveu que la Generalitat de Catalunya, mitjançant l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca (AGAUR), gestioni la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials. Segons les bases de la convocatòria de doctorats industrials 2015 (DI 2015) (DOGC número 6835, de 20 de març de 2015), en cas de concessió d'un ajut en la modalitat de cofinançament, l'AGAUR farà efectives les aportacions següents:

- A l'entorn empresarial: finançament pels costos de tutorització del projecte de recerca a l'EMPRESA i borsa de mobilitat del doctorand o doctoranda.
- A l'entorn acadèmic: subvenció dels preus públics i taxes de la matrícula al programa de doctorat, finançament al grup de recerca i costos indirectes.

CLÀUSULES

Primera. Objecte del conveni

L'objecte d'aquest conveni és establir el règim de col·laboració entre l'EMPRESA i la URV per dur a terme el projecte de recerca i de doctorat industrial "Surface-Enhanced Raman scattering (SERS) spectroscopy of RNA" per a la convocatòria de DI 2015, el contingut del qual es detalla en l'annex I que esdevindrà l'objecte de la tesi doctoral de l'investigador en formació seleccionat. El pla de treball, validat per la Comissió Acadèmica del programa de doctorat, s'adjunta en l'annex II.

Segona. Persones responsables de la direcció del projecte

Les persones de l'entorn empresarial i acadèmic següents dirigiran el projecte de recerca:

Per l'entorn empresarial:

- **EMPRESA:**
 - CARLOS VILLANUEVA, com a tutor de l'empresa
 - Dades de contacte del tutor de l'empresa: Viladecans Business Park-Ed. Brasil, carrer Catalunya, núm. 83-85, codi postal 08840 de Viladecans, cvillanueva@medcomtech.es, telf.: 934.803.374

Per l'entorn acadèmic:

- **URV:**
 - RAMON ALVAREZ-PUEBLA, com a director de tesi
 - Dades de contacte del director de tesi: Centre Tecnològic de la Química de Catalunya, edifici N5, carrer de Marcel·lí Domingo s/n, ramon.alvarez@urv.cat, telf. 977297083.

Tercera. Contractació laboral i distribució del temps

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

- Durada del contracte laboral: 3 anys.
- Condicions retributives: l'empresa contractarà el candidat a temps complet per un període de tres anys, amb una retribució bruta, en mitjana anual, de 22.000 euros. L'empresa assumirà els costos patronals corresponents.

La doctoranda es dedicarà exclusivament al projecte de recerca i distribuirà el seu temps, aproximadament, de la manera següent: 50% a l'EMPRESA i 50% a la URV.

Les parts signatàries hem d'informar el doctorand o doctoranda dels riscos dels centres de treball, respectivament, i formar-lo en la seguretat de les seves instal·lacions. En tot cas, hem 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 URV queda exonerada de qualsevol responsabilitat que derivi del fet que l'EMPRESA o el treballador incompleixin la normativa laboral aplicable.

Quarta. Finançament

Per executar el projecte de recerca, les parts signatàries assumim les obligacions econòmiques següents:

L'EMPRESA es fa càrrec de les despeses següents:

- Les derivades de la **contractació laboral** del doctorand o doctoranda, d'acord amb el que estableix la clàusula tercera del present 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** encaminades a fer una estada en una seu internacional de l'empresa o en una universitat / centre de recerca internacional, així com a participar en congressos, conferències i seminaris d'àmbit internacional i de referència per al projecte de recerca.
- **Altres despeses associades al desenvolupament del projecte** (per exemple, material fungible, inventariable, desplaçaments i altres despeses directament relacionades amb el projecte i l'activitat formativa de l'estudiant de doctorat). Es financen amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials. En cas que es consideri oportú, també es poden finançar amb fons propis.

La URV assumeix les despeses següents:

- Amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials, les derivades de la **matrícula** al programa de doctorat de la URV. Aquest ajut cobreix totes les despeses que s'inclouen en el decret de preus de la Generalitat de Catalunya vigent en el moment de signatura del present conveni.
- **Altres despeses associades al desenvolupament del projecte** (per exemple, material fungible, inventariable, desplaçaments i altres despeses directament relacionades amb el projecte i l'activitat formativa de l'estudiant de doctorat). Es financen amb càrrec als ajuts atorgats per la convocatòria d'ajuts de doctorats industrials. En cas que es consideri oportú, també es poden finançar amb fons propis del grup de recerca.

En relació amb la provisió de les **30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial**, a càrrec de la URV o l'EMPRESA:

- La URV ha d'informar periòdicament els estudiants de doctorat de les activitats formatives que es poden finançar per al doctorat industrial d'entre les activitats organitzades per la Universitat o per organismes i entitats vinculats a la institució.
- L'EMPRESA proposarà a l'estudiant fer alguna estada a un centre de recerca o empresa, o bé assistència a congressos, que siguin estratègics tan per l'empresa com per l'estudiant i que la temàtica estigui relacionada amb el desenvolupament del projecte.

Cinquena. Obligacions de les parts

Obligacions de l'entorn empresarial

En virtut de la signatura del present conveni, l'EMPRESA s'obliga als compromisos següents:

- a) Fer 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 de l'estudiant de doctorat a les seves instal·lacions durant tota la durada del projecte de recerca i vigència del conveni, així com també al personal de l'entorn acadèmic que intervingui directament en el desenvolupament del projecte.
- c) Portar 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 dur a terme les tasques derivades del projecte de recerca.
- e) Facilitar al doctorand o doctoranda la informació i formació necessàries en matèria de prevenció de riscos laborals, per assegurar que farà les seves tasques en les condicions idònies de seguretat dins de les instal·lacions de l'EMPRESA, així com també a les persones de la Universitat que hagin de participar activament en el desenvolupament d'alguna o totes les tasques del projecte en les seves instal·lacions.
- f) 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 faci al llarg del desenvolupament del projecte.
- g) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en el present conveni.
- h) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula quarta.
- i) Permetre i facilitar al doctorand o doctoranda l'assistència a les activitats formatives en competències transversals d'interès empresarial.
- j) Complir amb les obligacions estipulades a la convocatòria d'ajuts de doctorat industrial.

Obligacions per a l'entorn acadèmic

En virtut de la signatura del present Conveni, la URV s'obliga als compromisos següents:

- 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 vigència del conveni.
- c) Facilitar a l'EMPRESA, 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 fer alguna tasca del projecte.
- d) Facilitar al doctorand o doctoranda el material fungible, les infraestructures i les instal·lacions indispensables per dur a terme 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 l'estudiant de doctorat faci al llarg del desenvolupament del projecte.
- f) Vetllar pel compliment de les obligacions recollides en el present conveni.
- g) Assumir les obligacions econòmiques que s'indiquen en la clàusula quarta.
- h) Permetre i facilitar al doctorand o doctoranda l'assistència a les activitats formatives en competències transversals d'interès empresarial.
- i) Complir amb les obligacions estipulades a la convocatòria d'ajuts de doctorat industrial.



Obligacions per a l'entorn empresarial i per a l'entorn acadèmic

Proveir l'estudiant de doctorat de les 30 hores de formació en competències transversals d'interès empresarial que han de facilitar ambdues institucions de manera coordinada al llarg del període d'execució del projecte. La temàtica 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.

Sisena. Mecanismes per al seguiment dels progressos del projecte

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

La comissió s'ha de reunir, presencialment o telemàticament, com a mínim dues vegades l'any i hi poden assistir altres persones relacionades amb el projecte.

Aquesta comissió de seguiment s'estableix de manera complementària i sens perjudici de les obligacions acadèmiques que ha d'atendre el doctorand o doctoranda d'acord amb la normativa vigent en matèria d'estudis de doctorat.

En tot cas, a més de complir amb les regulacions normatives referides als estudis de doctorat, el l'estudiant de doctorat està obligat a seguir les recomanacions que es deriven tant de la comissió de seguiment del projecte com de la comissió acadèmica del programa de doctorat.

L'entorn empresarial i acadèmic es comprometen a fer un seguiment del projecte de tesi del doctorat industrial basat en la presentació dels següents lliurables (vegeu també annex 2. Pla de treball):

- 1) Un resum de l'estat de la recerca cada sis mesos.
- 2) Un informe parcial cada dotze mesos.
- 3) La memòria de la tesi.

La gestió d'aquests lliurables dependrà del responsable tècnic de l'EMPRESA o del director o directora de la tesi, segons si les activitats impliquen les tasques desenvolupades als laboratoris de recerca de l'EMPRESA o de la URV. Els lliurables, excepte la memòria de la tesi, són confidencials. Igualment, el responsable tècnic de l'EMPRESA, el director o directora de la tesi, i l'estudiant de doctorat s'han de reunir de forma regular, com a mínim, cada 2 mesos per avaluar l'estat del projecte.

D'altra banda, anualment s'ha de redactar un informe, segons el model facilitat per la Generalitat, que ha de certificar que l'activitat del doctorand o doctoranda segueix el curs previst amb relació al projecte, així com una relació de les despeses que s'han de justificar quan finalitzi l'ajut.

Setena. Publicacions

Quan una de les parts signatàries vulgui utilitzar els resultats parcials o finals, en part o totalment, per difondre'ls o publicar-los com a article, conferència, etc., haurà de sol·licitar la conformitat de l'altra part per escrit (pot ser per correu electrònic). Aquesta haurà de comunicar l'autorització o manifestar el seu desacord en un termini màxim de 30 dies. Transcorregut aquest termini sense resposta, s'entendrà que el silenci és l'autorització tàcita per a la difusió.

El doctorand o doctoranda pot redactar, previ consentiment de l'EMPRESA, articles o publicacions sobre el projecte. Per publicar o difondre dels resultats totals o parcials de la recerca en articles, conferències, memòries, etc. el doctorand o doctoranda ha d'obtenir l'autorització prèvia i expressa del responsable del projecte de l'EMPRESA perquè poden contenir informació confidencial o subjecta a propietat intel·lectual titularitat de l'EMPRESA.

La prohibició per publicar o difondre resultats ha de ser motivada i proporcionada en relació amb el perjudici que es podria ocasionar amb la publicació. Així mateix, qualsevol publicació ha d'incloure la filiació dels autors a l'EMPRESA i a la URV, la referència al projecte i l'esment que es tracta d'un estudi elaborat en el marc del Pla de doctorats industrials.

Les parts signatàries podem utilitzar els resultats que s'hagin fet servir en el desenvolupament del projecte, en part, o en la seva totalitat, per publicar-los, difondre'ls, comunicar-los o divulgar-los per qualsevol mitjà. En tots aquests actes de comunicació al públic, s'haurà de mencionar la participació de l'altra part, 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 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 (BOE núm. 35 de 10 de febrer de 2011), en circumstàncies excepcionals com poden ser l'existència de convenis de confidencialitat amb empreses o la possibilitat de generar patents que recaiguin sobre el contingut de la tesi, les universitats han d'habilitar els procediments oportuns per tal que 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 Ministerio de Educación, Cultura y Deportes.

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

En qualsevol cas, la informació que les parts ens intercanviem per dur a terme el projecte s'ha de tractar de manera confidencial.

Així, prèviament a la posada en comú, les parts ens hem de comunicar per escrit quina informació, de tota la que es comparteixi, ha de tenir aquest caràcter confidencial, per motius d'interès empresarial, estratègic o qualsevol altre. A priori, tindrà la consideració de confidencial tota aquella informació científica, tècnica, comercial, els gràfics, plànols, dibuixos i qualsevol altra, continguda en qualsevol suport que, amb anterioritat a la signatura del present conveni fos propietat exclusiva de cadascuna de les parts i no hagués estat divulgada o comunicada al públic per cap mitjà.

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

En relació amb el que s'ha expressat més amunt, les parts hem de vetllar perquè, dins de les respectives organitzacions, la informació que compartim, sigui coneguda i utilitzada únicament per les persones que participin en el projecte, les quals han d'estar convenientment informades d'aquest caràcter confidencial.

També s'han de tractar de manera confidencial els resultats derivats del projecte, sense perjudici que el doctorand o doctoranda els utilitzi per a l'elaboració i defensa de la seva tesi doctoral, en virtut de la normativa aplicable als estudis de doctorat. S'entén per resultat derivat del projecte tota aquella informació, documentació, coneixements tècnics, científics, equips o materials, "know-how", mètodes de treball, dades, estadístiques obtinguts en el desenvolupament del projecte objecte d'aquest conveni.

Les parts ens obliguem, així mateix, a informar-nos immediatament de qualsevol actuació contrària als pactes recollits en aquesta clàusula de què tinguem coneixement i a posar tots els mitjans al nostre abast per bloquejar els usos indeguts de la informació confidencial.

L'obligació de confidencialitat es manté en vigor fins a cinc anys després de la finalització d'aquest conveni.

Novena. Propietat intel·lectual i industrial

Les parts ens comprometem a respectar la propietat dels drets de propietat intel·lectual i industrial ja existents sobre el coneixement de l'altra part, en tot moment. Tanmateix, les modificacions i obres derivades basades en aquest coneixement previ desenvolupades paral·lelament a la col·laboració aquí pactada continuaran sent propietat de la part que l'hagi generat.

En cas que una part unilateralment vulgui publicar o utilitzar els resultats del projecte ha de demanar la corresponent autorització prèvia i escrita de la part que tingui la titularitat dels drets d'explotació, especificant clarament l'abast de la utilització i respectant la clàusula setena d'aquest conveni.

L'autorització per a l'ús o publicació dels resultats no comporta, en cap cas, la cessió de la titularitat dels drets de la part que la té.

Corresponen a l'EMPRESA els drets de propietat industrial derivats dels resultats de la recerca generats per l'estudiant de doctorat com a treballador, d'acord amb la legislació aplicable en la matèria.

Els drets de propietat intel·lectual sobre l'obra objecte de tesi es regeixen pel que estableix la normativa vigent.

Desena. Protecció de dades personals

D'acord amb la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la normativa que la desenvolupa, les dades de caràcter personal a què tenim accés qualsevol de les parts no poden ser aplicades, utilitzades amb finalitats diferents de les previstes en aquest conveni, ni cedides de cap manera a altres persones o entitats a excepció de les previstes en el present conveni o com a conseqüència d'aquest, ni tan sols per a la seva conservació.

Onzena. Ús de la imatge corporativa

Si com a conseqüència i en aplicació dels acords aquí establerts l'EMPRESA considera necessari usar els logotips de la URV, cal que en demani l'autorització prèvia a la URV, especificant l'aplicació corresponent (sigui gràfica o electrònica i sobre qualsevol suport) i el tipus d'ús sol·licitat. El vicerectorat de la URV competent en temes de transferència, d'acord amb l'EMPRESA, ha de verificar el contingut, la forma i l'oportunitat temporal de l'esmentada publicitat.

Tanmateix, quan l'ús dels logotips i altres marques identificatives de la URV hagi de tenir caire lucratiu per a l'entitat sol·licitant, cal 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, caldrà fer esment del suport del Pla de doctorats industrials de la Generalitat de Catalunya.

Dotzena. Durada i resolució del conveni

El desenvolupament d'aquest conveni està condicionat a l'obtenció de l'ajut per a projectes de doctorat industrial cofinançats per la Generalitat de Catalunya. Si no es concedeix el projecte dins del marc del Pla de doctorats industrials de la Generalitat de Catalunya, aquest conveni queda sense efecte.

El present conveni té una durada de tres anys, a comptar des de la data d'inici del projecte que es faci constar en el document d'acceptació de l'ajut.

Són causes de resolució del present conveni:

- 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 desenvolupament i contracte laboral.
- L'incompliment manifest del que preveuen les clàusules acordades, especialment les de confidencialitat i propietat intel·lectual i industrial.
- El fet que el doctorand o doctoranda no superi les avaluacions que es facin en el marc dels estudis de doctorat.

En el 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 URV amb efectes immediats.

Tretzena. Modificació del conveni

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

Catorzena. Litigis

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

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.

Els assumptes que no estiguin expressament regulats en aquest conveni han de ser resolts de comú acord i per escrit, i han de ser signats per les parts. Aquests escrits s'han d'annexar al present conveni, del qual passen a formar part integrant.

Les parts acordem, amb renúncia expressa de qualsevol altre fur que ens pugui correspondre, sotmetre'ns a la jurisdicció i competència dels tribunals de Tarragona.

I, en prova de conformitat, les parts signem aquest conveni de col·laboració, per duplicat i a un sol efecte.

Tarragona, 17 de setembre de 2015



El director general de MEDCOM ADVANCE, S.A.




El rector de la Universitat Rovira i Virgili

 **medcom
advance**
Viladecans Business Park Edif. Brasil
C/. Catalunya, 83-85-08840 Viladecans
Tel. 93 480 33 74- Fax 93 473 01 20
CIF: A-66096785


ANNEXOS AL CONVENI

Annex 1. Descripció del projecte de recerca

Among several analytical techniques, Surface-Enhanced Raman scattering (SERS) spectroscopy has emerged as a rapid and effective method for identifying unknown species, finding direct application in biomedical analysis, forensics, art and cultural heritage and homeland security. In the very recent years, we have witnessed an upsurge of interests in the direct SERS analysis of DNA boosted by the efforts from several groups addressing the reproducibility issues associated with the DNA interaction with negatively charged colloids. Our group instead developed an alternative approach based on the fabrication of positively-charged silver nanoparticles coated with spermine molecules (AgNP@Sp). Spermine molecules attached to the metal surface promote the electrostatic adhesion of the phosphate groups onto the NPs resulting in the formation of highly SERS active and stable clusters in suspension and the generation of highly reproducible SERS spectra at nanogram levels. On the other hand, a surprisingly scarce number of papers describe the direct SERS analysis of RNA, which was also limited so far to microRNA structures or, more often, to simple homopolymeric or bipolymeric single strand sequences.



Recently, the central roles of RNAs become one of the most dynamic and fast growing field. In particular, mature microRNAs (miRNAs) are a class of evolutionally conserved, single-stranded, small (approximately 19–23 nucleotides), endogenously expressed, that play critical regulatory roles in a vast range of biological processes including early development, cellular differentiation, proliferation, apoptosis, developmental timing etc. Thus, alternative expression of miRNAs has been associated with a number of diseases. Tremendous observations have been made in linking the aberrant expression levels of miRNAs to the initiation and development of human diseases, genetic disorders, and altered immune system function. Therefore, miRNA expression profiles can be used as biomarkers for the onset of disease states.




In this project, the student will develop a direct SERS-based in vitro detection method for miRNA expression and quantification of miRNA biomarkers for molecular diagnostic applications in colon cancer.

In the first step of his/her project, the student will synthesize and fully characterize positively charged silver nanoparticles (AgNPs). The student will also investigate the possibility to improve the synthetic protocol to yield positively charged nanoparticles with better size monodispersity and as improved sensitivity for miRNA detection.

These substrates will then be exposed to buffered solutions of synthetic miRNAs. The SERS experiments with controlled synthetic RNA will serve both as control experiments and to acquire

the necessary database, providing the spectroscopic tools to interpret the results with miRNAs extracted from unhealthy cells using commercial extraction kits. In addition to the direct vibrational analysis, the SERS spectra will be classified using partial least squares discriminate analysis (PLS-DA), an established and statistically robust method for objective and blind data classification. Training spectra of known origin will be used to build a PLS-DA model with a class reserved for each miRNA sequence. The SERS-based detection strategy will be finally combined with a microfluidic device able to manipulate and analyze small volumes of sample in a rapid and continuous way.

Vistiplau de la  Comissió Acadèmica del programa de doctorat Nanociència, materials i enginyeria química:

Dr. Alex Fragoso Sierra
[President / Secretari de la Comissió Acadèmica]




Annex 2. Pla de treball del doctorand o doctoranda

[NOTA: Serà valorat per la Comissió de Selecció de l'AGAUR per a la concessió dels projectes DI 2015, tal com estableixen les bases de la convocatòria. Cal el vistiplau de la comissió acadèmica del programa de doctorat.]

Títol del projecte	Surface-Enhanced Raman scattering (SERS) spectroscopy of RNA
Direcció de tesi	RAMON ALVAREZ-PUEBLA

Bibliografia necessària

- Long, D. A., *Raman Spectroscopy*, Maidenhead, Gt. Britain, 1977.
- Le Ru, E. C.; Etchegoin, P. G., *Principles of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy*, 2009.
- Benevides, J. M.; Overman, S. A.; Thomas, G. J., *Raman, Polarized Raman and Ultraviolet Resonance Raman Spectroscopy of Nucleic Acids and Their Complexes*. *J. Raman Spectrosc.* 2005, 36, 279-299.
- Guerrini, L.; Krpetić, Ž.; van Lierop, D.; Alvarez-Puebla, R. A.; Graham, D., *Direct Surface-Enhanced Raman Scattering Analysis of DNA Duplexes*. *Angew. Chem.-Int. Edit.* 2015, 54, 1144-1148.
- Masetti, M.; Xie, H.-n.; Krpetić, Ž.; Recanatini, M.; Alvarez-Puebla, R. A.; Guerrini, L., *Revealing DNA Interactions with Exogenous Agents by Surface-Enhanced Raman Scattering*. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 469-476.
- Alvarez-Puebla, R. A.; Liz-Marzan, L. M., *SERS-Based Diagnosis and Biodetection*. *Small* 2010, 6, 604-610.
- Tsoutsis, D.; Montenegro, J. M.; Dommershausen, F.; Koert, U.; Liz-Marzan, L. M.; Parak, W. J.; Alvarez-Puebla, R. A., *Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering Ultradetection of Atomic Inorganic Ions: The Case of Chloride*. *ACS Nano* 2011, 5, 7539-7546.
- Dong, H. F.; Lei, J. P.; Ding, L.; Wen, Y. Q.; Ju, H. X.; Zhang, X. J., *microRNA: Function, Detection, and Bioanalysis*. *Chem. Rev.* 2013, 113, 6207-6233.
- Croce, C. M., *Causes and Consequences of microRNA Dysregulation in Cancer*. *Nat. Rev. Genet.* 2009, 10, 704-714.

Lliurables

- 1) Un resum de l'estat de la recerca cada sis mesos.
- 2) Un informe parcial cada dotze mesos.
- 3) La memòria de la tesi.

Any 1

[1st year project milestone] Fabrication and characterization of positively charged plasmonic substrates with improved sensitivity for nucleic acid SERS detection.

In recent years, significant improvements in nanofabrication techniques paved the way for the controlled design of reliable and effective SERS nanostructures. This allowed previous limitations due to signal irreproducibility and incomplete understanding of the relation between substrate properties and SERS performance that mostly limited the application of the SERS technique to the spectroscopic community to be overcome. The proposed project will provide the student with advanced training in the design of highly active and reproducible SERS nanostructures, which is now an essential skill to carry out high profile research in this area of nanoscience.

Specifically, in the first step, the student will synthesize polyamine-coated silver nanoparticles (P-AgNPs), which will be employed as the SERS substrate both in their original colloidal suspension and included into hybrid plasmonic microparticles. These latter composite materials consist of a microscopic bead of silica covered with an external dense shell of P-AgNPs (Si@P-AgNPs) via layer by layer (LbL) protocols. In this regard, the host group has a long track record of developing a variety of plasmonic substrates comprising discrete colloidal stable sub-micron or microparticles that support the plasmonic material. All materials will be characterized with TEM, SEM, UV-Vis and ζ -potential. Thus, the student will also have the opportunity to gain deep insights in all the advanced tools required for surface and nanomaterial characterization, which are fully available in the host group facilities.

Furthermore, the student will investigate the possibility to improve the sensitivity of the plasmonic substrates for SERS detection of miRNAs by using synthetic nucleic acid strands as spectroscopic probes. Specifically, these substrates will be exposed to buffered solutions of synthetic RNA systems and SERS measurements will be performed under the average SERS regime by using a long working distance objective. This will also lay the basis for the introduction and training of the student to Raman and Surface-enhanced Raman scattering spectroscopies.

Over the three years project, Prof. Alvarez-Puebla and the student will have weekly meetings on a formal basis where all aspects of project planning and management will be covered, and breaking results or troubleshooting will be discussed. This is critical to guarantee that the project runs smoothly and is managed efficiently. It is a safety requirement that the student must attend an instructional safety course on good laboratory practice run by the host group prior to undertaking her own research. The student will also be involved in regular group meetings including all host group members, which will offer an ideal forum for exchanging ideas on all of the different research projects taking place in the host group laboratories, while also providing an excellent training and mentoring ground for students. The research environment also expects and facilitates excellence in research in the form of publications with researchers within the group being trained to critically assess other scientists' work but also to produce first drafts of their own outputs.

Any 2

[2nd year project milestone] Direct label-free SERS analysis of miRNAs in buffered solutions with single-base detection sensitivity and spectral differentiation of highly similar sequences.

Once the synthesis, characterization and optimization of the plasmonic substrates is successfully achieved, the student will perform an extended study acquiring the SERS signatures of synthetic miRNAs of highly similar sequences. Vibrational analysis of the characteristic SERS fingerprint of each RNA sample will be performed which will also provide the spectroscopic tools to interpret the results with real miRNAs samples. In particular, the student will focus the attention to miRNA biomarkers of colon cancer. In addition to the direct vibrational analysis, the SERS spectra will be classified using partial least squares discriminate analysis (PLS-DA), an established and statistically robust method for objective and blind data classification. Training spectra of known origin will be used to build a PLS-DA model with a class reserved for each miRNA sequence. Notably, the successful development of Si@P-AgNPs composites for nucleic acid detection will further add quantitative capabilities to the detection of miRNAs, which is otherwise largely limited to the qualitative identification of a specific sequence for simple P-AgNPs colloids.

Subsequently, miRNAs extracted from unhealthy cells using commercial extraction kits will be analyzed. In this regard, the student will profit from the long term collaboration that the host group has with Dr. Eduardo Garcia-Rico (Hospital de Madrid), who will provide targets and samples of medical interest.

The results derived from these studies are already expected to be published in high-impact journals.

Importantly, the host group holds substantial international collaborations that will provide important additional opportunities for the student to widen his/her scientific expertise beyond the SERS-related landscape to new areas of nanoscience, including the opportunity to carry out fruitful short stays in external labs when propaedeutic for tackling the specifically targeted proposal. In this regard, depending on the scientific outcomes of the work performed by the student during the first half of her PhD studies, the host group will identify the best destination for his/her stays in other high-profile research group laboratories.

In addition to training in research and outputs of the proposed project, the student will be trained in oral dissemination of his data and networking to best effect with his peers within the community.


Any 3


[3rd year project milestone] Development of a low-cost SERS-microfluidic device for real time automated miRNA screening analysis.

Finally, the student will implement the SERS sensing strategy for the miRNAs analysis into a microfluidic device to further reduce the required amount of sample per measurement to the picogram level (i.e. no more necessity of pre-amplification or enrichment steps). This represents a key feature for a sensing platform aimed at analyzing molecules such as miRNAs that are present in low amount within a typical biological sample. Besides, miniaturization offers new approaches that enable fundamentally new applications, such as allows for an increase in automation and parallelization, which opens the way to screening and systematic testing.

Polydimethylsiloxane (PDMS) is selected as substrate material since it is biocompatible and transparent, and the fabrication of the polymeric chips is relatively simple at a low cost. In this sense, the student will design, construct and test the microfluidic device. To this aim, different consideration will be taken into account, such as the necessity of pre-treatment steps, mixing, incubations, and the final on-line analysis of the samples. All this will lead to the development of a simple and rapid analysis system for the detection and characterization of RNA samples

Results derived from the project will be written up expeditiously, published in high-impact journals and presented in specialized conferences. The student will attend at least one meeting such as those offered by the American Chemical Society (ACS), the Materials Research Society (MRS), the International Society for optics and photonics (SPIE).

 Vistiplau de la Comissió Acadèmica del programa de doctorat Nanociència, materials i enginyeria química:


Dr. Alex Frago Sierra


[President / Secretari de la Comissió Acadèmica]