



CONVENIO DE COLABORACIÓN EMPRESARIAL EN ACTIVIDADES DE INTERÉS GENERAL CON ARREGLO A LO ESTABLECIDO EN LA LEY 49/2002 ENTRE LA CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA-UNIVERSIDAD DE NAVARRA Y LA ASOCIACIÓN PABLO UGARTE (EN COLABORACION CON FUERZA JULEN)

En Pamplona, a 22 de septiembre de 2015

De una parte,

La **ASOCIACIÓN PABLO UGARTE (EN COLABORACIÓN CON FUERZA JULEN)**, con domicilio en C/ Miguel Corral Aragón, 12 portal G, 1ºD con CIF G-86121019 (en adelante APU), representada en este acto por el Sr. Mariano Ugarte Romero, con DNI 31.249.779-R en su condición de Presidente de dicha asociación.

De otra, la **CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA/UNIVERSIDAD DE NAVARRA**, con domicilio en Avenida de Pio XII 36, 31008 Pamplona (Navarra), representada por D. Francisco Javier Mata Rodríguez, con NIF 31.850.264V, en calidad de Representante Legal.

En lo sucesivo se hará referencia a ambas conjuntamente como “las partes”.

Y a los efectos de desarrollo del Proyecto de Investigación y el cumplimiento de los requisitos establecidos para el mismo:

La Dra. Marta María Alonso Roldán, del grupo de investigación de la Universidad de Navarra, como investigador principal (en adelante “investigador” o “equipo”).

MANIFIESTAN

- I. Que la Universidad de Navarra es una entidad sin ánimo de lucro.



- II. Que la Universidad de Navarra tiene entre sus fines la cooperación con otras entidades para contribuir al desarrollo de los fines de interés general que persigue detallados en el artículo 33 de sus Estatutos, y en concreto la promoción de la investigación científica en los distintos campos del saber, en beneficio de la labor docente y como forma de aportar conocimiento a la sociedad y de favorecer la innovación y el desarrollo, así como la traslacionalidad de las sus investigaciones de modo que los resultados puedan aplicarse en una mejora de la atención médica a los pacientes; y dispone de los medios materiales y personales que le permitan realizar legalmente la actividad anteriormente descrita.
- III. Que APU tiene entre sus objetivos el impulsar la investigación para la lucha contra el cáncer infantil así como la ayuda a profesionales que a ella se dedican, a adquirir los conocimientos necesarios para impulsarla y desarrollarla. Con estos fines, APU desea colaborar económicamente con el Investigador a través de donativos periódicos a la Universidad de Navarra.
- IV. Que con tal efecto, las partes, conforme a lo dispuesto en el artículo artículo 43 de la Ley Foral 10/1996, de 2 de julio, reguladora del régimen tributario de las fundaciones y de las actividades de patrocinio, formalizan el siguiente Convenio de Colaboración, de acuerdo con las siguientes, formalizan el siguiente Convenio de Colaboración, de acuerdo con las siguientes

CLÁUSULAS

PRIMERA- OBJETO DEL CONVENIO

El objeto del presente convenio es formalizar la colaboración de la entidad APU en las actividades de interés general propias de la Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra y sus fines fundacionales, y en particular en el proyecto de investigación sobre la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas de los PNET, dirigido por la investigadora Dra. Marta Alonso, recogándose el proyecto en el Anexo I del presente convenio.



En virtud de este convenio, APU manifiesta su interés de colaborar económicamente con el Investigador mediante la constitución de un fondo de investigación para el estudio e investigación del cáncer infantil en su variedad de tumores cerebrales PNET, al que dotará con la aportación descrita en las cláusulas siguientes.

El fondo mencionado en la cláusula anterior recibirá el nombre de **Fondo APU-Fuerza Julen para la Investigación "Nuevas estrategias terapéuticas para los PNET"**.

SEGUNDA- APORTACIÓN ECONÓMICA

El Fondo se dotará con una aportación mensual ordinaria a cargo de la APU-Fuerza Julen. Dicha aportación se hará efectiva durante la primera semana de cada mes. Para el año 2015, APU establece que la cuantía de esta aportación será de un mínimo de 1.000€ al mes. No obstante, APU, en función de su disponibilidad económica o científica para este proyecto, podrá suspender unilateralmente la aportación ordinaria indicada en el párrafo sin comunicación previa pero informando de ello a la mayor brevedad posible al Equipo y a la Universidad de Navarra sin necesidad de continuar aportando lo establecido para el Fondo.

De forma adicional, la APU-Fuerza Julen, podrá realizar las aportaciones extraordinarias que desee al Fondo.

Las cantidades aportadas serán abonadas mediante transferencia bancaria a la cuenta corriente nº: 0049 1821 00 2010571564 de la entidad SANTANDER a nombre de la Universidad de Navarra, que entregará a la APU, anualmente, el recibo o justificante de dichos cobros.

El objetivo prioritario del Fondo es la realización del proyecto de investigación y el avance en el conocimiento de los tumores PNET, con título "Nuevas estrategias terapéuticas para los PNET".



Con esta finalidad, el Fondo podrá destinarse **exclusivamente** a los siguientes conceptos de gasto de laboratorio:

- Personal dedicado para las labores de investigación del proyecto
- Material fungible necesario para las labores de investigación del proyecto
- Equipos necesarios para las labores de investigación del proyecto

Esta cantidad será íntegramente utilizada para el objeto establecido en la Cláusula Primera, de forma que se podrá detraer un máximo del 5% para gastos de material fungible, oficina, informática, etc., necesarios para realizar los trabajos de investigación.

TERCERA-DIFUSIÓN DEL COLABORADOR

La Universidad de Navarra, a tenor de lo establecido en el artículo 43 de la Ley Foral 10/1996, de 2 de julio, reguladora del régimen tributario de las fundaciones y de las actividades de patrocinio, se compromete mediante la firma del presente convenio a difundir la participación de APU-Fuerza Julen como colaboradora del proyecto.

La Universidad de Navarra se compromete a acreditar de una forma satisfactoria la difusión efectuada de la colaboración de APU-Fuerza Julen en la actividad científica descrita en la cláusula primera que se recoge entre las actividades de interés general propias de los fines de la Universidad de Navarra.

En tanto dure el presente convenio de colaboración, la difusión de la participación del Colaborador en las actividades de la Universidad de Navarra se llevará a cabo de la siguiente forma:

- El Colaborador podrá hacer pública su participación en las actividades de la Universidad de Navarra bajo la denominación de Entidad Colaboradora del Proyecto.



En todo caso, la difusión de la participación del Colaborador en las actividades de la Universidad de Navarra se limitará al uso de sus logotipos o signos distintivos, quedando expresamente excluida de este convenio la publicidad o la difusión de cualquier producto o servicio que pueda prestar el Colaborador.

CUARTA. RESTRICCIÓN TERRITORIAL

El ámbito del presente convenio no está sujeto a restricción territorial de ningún tipo.

QUINTA. DURACIÓN

El presente convenio de colaboración iniciará su vigencia en el momento de su firma y se renovará automáticamente de forma anual.

El presente documento podrá ser modificado por acuerdo de las Partes y por escrito.

SEXTA. FISCALIDAD Y TRIBUTOS

La Universidad de Navarra declara que es una entidad incluida en el ámbito de aplicación del artículo 43 de la Ley Foral 10/1996, de 2 de julio, reguladora del régimen tributario de las fundaciones y de las actividades de patrocinio, lo que permitirá a APU como entidad colaboradora, poder beneficiarse de los incentivos fiscales que contempla dicha ley.

En la ejecución del contenido del presente convenio, cada parte soportará los tributos que se puedan devengar y sean de su cargo según la Ley.



SÉPTIMA. RESOLUCIÓN

La extinción de este contrato se regulará por la legislación civil con las peculiaridades recogidas en el artículo 43 de la Ley Foral 10/1996, de 2 de julio, reguladora del régimen tributario de las fundaciones y de las actividades de patrocinio y artículos concordantes de la Ley 49/2002.

El convenio podrá ser resuelto por:

- Decisión unilateral de APU, sin necesidad de comunicación previa pero informando de ello al Investigador y a la Universidad de Navarra
- El mutuo acuerdo de ambas partes
- La imposibilidad legal o material de cumplimiento del mismo
- La extinción de alguna de las entidades firmantes del convenio

OCTAVA. JURISDICCÓN

El desarrollo del presente convenio de colaboración entre la Universidad de Navarra y APU-Fuerza Julen estará presidido por la libertad de cooperación entre ambas entidades, sin obligación alguna de una respecto a la otra.

Para la solución de las divergencias que pudieran surgir en la interpretación, ejecución o validez del presente convenio, y que no pudieran solucionarse de forma amistosa, las partes se someterán a los Juzgados y Tribunales de la ciudad del demandado, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles.



Y en prueba de conformidad con cuanto antecede, se firma el presente acuerdo por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha indicados en el encabezamiento.

Por la Universidad de Navarra:

D. Francisco Javier Mata Rodríguez
Director de Gestión de la Investigación

Dra. Marta Alonso Roldán
Investigadora Principal

Por la APU-Fuerza Julen

Mariano Ugarte Romero
Presidente



ANEXO I

Los tumores supratentoriales primitivos neuroectodérmicos embrionarios (sPNET; supratentorial Primitive Neuroectodermal Embryonic Tumors; grado IV de la OMS) representan un tipo de tumores embrionarios raros y muy agresivos del cerebro, la glándula pineal, y la región supraselar (Reddy, Janss, et al, 2000) Histológicamente estas células no diferenciadas no se distinguen de otros tumores malignos de la infancia, como el meduloblastoma, y tradicionalmente se han tratado con regímenes quimioterapéuticos similares (Reddy, Janss, et al, 2000). El grupo del Dr. Packer ya apuntaba en un trabajo publicado en el 2000 (Reddy, Janss, et al, 2000) que a pesar de ser tratados con el mismo protocolo los resultados para los niños con sPNET eran notablemente peores que para aquellos con meduloblastoma. Estos datos sugerían ya que estos tumores a pesar de ser tratados de igual manera tenían diferencias biológicas significativas. Posteriormente se han descrito algunas de las aberraciones citogenéticas más comunes que incluyen las ganancias en los cromosomas 1q, 7 y 8q y pérdidas en los cromosomas 9, 13q y 19q (Inda, Perot, et al, 2005; Pfister, Remke, et al, 2007). La delección del gen supresor tumoral CDKN2A en 9p21.3 ha sido descrita en múltiples estudios. Tanto la pérdida del cromosoma 13 q (donde se aloja el gen RB) y la delección del gen CDKN2a son de especial interés para la estrategia que proponemos en este trabajo.

Está claro que los abordajes terapéuticos para estos tumores no son suficientes y que los supervivientes de largo tiempo sufren severas secuelas debido a los efectos del tratamiento. Es, por tanto, obvio que el manejo de estas patologías es subóptimo, y que se requieren nuevas terapias que sean más efectivas y cuyos efectos secundarios sean tolerables.

Los adenovirus oncolíticos diseñados para replicarse y destruir a las células tumorales representan una estrategia terapéutica muy prometedora que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con estos tumores (Alemany, 2007). El Delta-24-RGD, es un adenovirus replicativo que ha demostrado eficacia en modelos animales (Fueyo, Alemany, et al, 2003),



además actualmente acaba de terminar un ensayo clínico fase I/II para gliomas recurrentes en adultos (UT MD Anderson, Houston, TX) y otro de similar características que estamos llevando a cabo en la Clínica Universidad de Navarra con resultados muy prometedores. **Este ensayo ha demostrado que el tratamiento es seguro y que las toxicidades asociadas han sido leves. En cuanto a eficacia ya empezamos a tener datos que un subgrupo de pacientes se está beneficiando del tratamiento.**

Este adenovirus se caracteriza por una delección de ocho aminoácidos (24 pares de bases) en la proteína E1A, responsable de la unión a la proteína RB. Esta delección le confiere selectividad tumoral y hace que la replicación del virus esté condicionada a la existencia de una vía del RB desregulada, común a todos los tumores y presente en los tumores cerebrales pediátricos (Marino, 2005). En el caso de los sPNETs también se da la circunstancia, como hemos mencionado anteriormente, que el camino de señalización del RB está desregulado. El virus demostró tener un alto poder oncolítico, aunque la capacidad citotóxica no era igual en todas las líneas celulares debido a que no era capaz de infectar con la misma eficiencia los diferentes tipos celulares. La habilidad de los adenovirus para infectar las células tumorales esta mediada por la unión al *coxsackie-adenovirus receptor* (CAR). Las células de tumores cerebrales en general expresan pocos niveles de CAR y como resultado son difíciles de infectar. De este modo, el siguiente paso fue modificar el virus para que infectara a través de diferentes receptores. Se insertó un motivo RGD en el *H1 loop* de la fibra para que la infección del virus fuera mediada por las integrinas. Los datos demostraron que el nuevo virus (Delta-24-RGD) tenía un mayor efecto oncolítico que el Delta-24 (Fueyo, et al, 2003). A pesar de que los virus con la modificación RGD demostraron que eran más infectivos y con efecto antitumoral más alto también se encontraron niveles excesivos de la proteína E1A en células normales indicando que podrían tener algo de toxicidad.. Una de las estrategias que se han propuesto para controlar los niveles de expresión de la E1A en las células normales es la inserción de promotores dependientes del ciclo celular como el del E2F1.

Racional: En los últimos años ha habido muy pocos avances significativos en el tratamiento de tumores cerebrales pediátricos y en los sPNET en particular, sobre todo en aquellos con peor pronóstico. Dificultades en la identificación de nuevas estrategias terapéuticas incluyen la





heterogeneidad de estos tumores la frecuencia de los mismos y sobre todo la falta de estudios preclínicos y clínicos diseñados especialmente para ellos. Todos estos problemas han dado lugar a una gran escasez de tratamientos efectivos para estos niños. ***Está claro que el desarrollo de nuevas terapias para tumores del SNC es modesto y los resultados terapéuticos muy pobres. Por lo tanto la implementación de adenovirus oncolíticos podría constituir un cambio de paradigma en el tratamiento de estos tumores.***

HIPÓTESIS

El manejo terapéutico de los tumores cerebrales infantiles de alto grado y específicamente los sPNET es subóptimo y se requieren nuevas estrategias terapéuticas que sean más efectivas pero que también tengan unos efectos secundarios asumibles. Los tratamientos actuales dejan unas secuelas cognitivas y hormonales devastadoras para estos niños que las hacen inaceptables sobre todo para los grupos de los menores de 2 años. El objetivo a largo plazo de nuestro laboratorio es mejorar la supervivencia y la calidad de vida de niños con tumores cerebrales de alto grado y específicamente con sPNET. El objetivo concreto de este proyecto es por un lado generar herramientas que permitan el estudio de estos tumores tanto a nivel genómico como biológico y de aplicaciones terapéuticas diseñadas específicamente para ellos. Por otro lado es evaluar la eficacia antitumoral del virus Delta-24-RGD. Nuestra racional se basa en que nuestro grupo ya ha demostrado la seguridad de este agente en la clínica y en algunos pacientes beneficio clínico. Esperamos poder generar evidencia preclínicas sólidas que nos permitan realizar un ensayo clínico en sPNETs.

Hipotetizamos que el Delta-24-RGD puede constituir una alternativa al abordaje terapéutico de los sPNET. Esta terapia nos permitirá reducir la dosis de quimioterapia y/o evitar la radioterapia por lo tanto resultando en una mejora significativa del pronóstico y calidad de vida de los niños con sPNET.

Objetivos específicos:



Contrastaremos la hipótesis de central de este proyecto e intentaremos alcanzar el objetivo final de esta aplicación mediante los siguientes objetivos:

Objetivo 1. Generar líneas celulares a partir de tejidos obtenidos de pacientes que presenten sPNET y desarrollar modelos murinos relevantes que permitan el estudio de la enfermedad. Existen muy pocas líneas celulares y modelos murinos relevantes que permitan estudiar este tipo de tumores. Por ello un objetivo muy importante es generar las herramientas necesarias que nos permitan llevar a cabo tanto estudios de la biología del tumor como estudios de búsqueda de nuevas terapias.

Objetivo 2. Evaluar el efecto antitumoral como agente único del Delta-24-RGD in vitro e in vivo. Hipotetizamos que el Delta-24-RGD administrado localmente en el tumor demostrará tener un efecto antitumoral significativo en los sPNET ya que presentan aberraciones en la ruta del RB. Para responder a esta pregunta realizaremos estudios in vivo e in vitro utilizando líneas establecidas comerciales y las establecidas en el objetivo 1.

Bibliografía

Alemany, R. (2007). Cancer selective adenoviruses. *Mol. Aspects Med.* 1, 42-58.

Fueyo, J., Alemany, R., Gomez-Manzano, C., Fuller, G.N., Khan, A., Conrad, C.A., Liu, T.J., Jiang, H., Lemoine, M.G., Suzuki, K. *et al.* (2003). Preclinical characterization of the anti glioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. *J. Natl. Cancer Inst.* 9, 652-660.

Inda, M.M., Perot, C., Guillaud-Bataille, M., Danglot, G., Rey, J.A., Bello, M.J., Fan, X., Eberhart, C., Zazpe, I., Portillo, E. *et al.* (2005). Genetic heterogeneity in supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system. *Histopathology* 6, 631-637.

Pfister, S., Remke, M., Toedt, G., Werft, W., Benner, A., Mendrzyk, F., Wittmann, A., Devens, F., von Hoff, K., Rutkowski, S. *et al.* (2007). Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system frequently harbor deletions of the CDKN2A locus and other genomic aberrations distinct from medulloblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 9, 839-851.





Reddy, A.T., Janss, A.J., Phillips, P.C., Weiss, H.L., and Packer, R.J. (2000). Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer* 9, 2189-2193.

1