



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 Pamplona, a 5 de enero de 2018

De una parte,

La **ASOCIACIÓN PABLO UGARTE**, con domicilio en C/ Miguel Corral Aragón, 12 portal G, 1ºD, Colmeran Viejo, Madrid, 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) y CIF R3168001J (en adelante CUN-UNAV), 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:

Las Dras. Ana Patiño y Marta María Alonso Roldán, del grupo de investigación de la CUN-UNAV, como investigadores principales (en adelante "investigador" o "equipo").

MANIFIESTAN

- I. Que la CUN-UNAV es una entidad sin ánimo de lucro.
- II. Que la CUN-UNAV 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 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 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

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 CUN-UNAV y sus fines fundacionales, y en particular en el proyecto de investigación sobre "Inmunovirus para el tratamiento del osteosarcoma", dirigido por las investigadoras Dra Ana Patiño y Dra. Marta Alonso, recogiendo 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 osteosarcoma, al que dotará con la aportación descrita en las cláusulas siguientes.



El fondo mencionado en la cláusula anterior recibirá el nombre de **Fondo APU para la Investigación de “Nuevas terapias para el osteosarcoma”**.

SEGUNDA- APORTACIÓN ECONÓMICA

El Fondo se dotará con una aportación mensual ordinaria a cargo de la APU. Dicha aportación se hará efectiva durante la primera semana de cada mes. Para el año 2018, APU establece que la cuantía de esta aportación será de un mínimo de 1.500€ 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 CUN-UNAV sin necesidad de continuar aportando lo establecido para el Fondo. En caso de que se produzca la citada suspensión de aportaciones, el convenio quedará automáticamente extinguido.

De forma adicional, la APU, 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 del osteosarcoma, con título “Inmunovirus para el tratamiento del osteosarcoma”.

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 DE LA COLABORACIÓN

Las partes se comprometen a difundir la colaboración a través de sus canales de comunicación propios, especialmente sus páginas web y la memoria anual. Asimismo, la Universidad de Navarra se compromete a informar a la APU sobre los avances y noticias relacionadas con la investigación a que se destina el FONDO. Dependiendo de si esta información es sensible o no, la CUN-UNAV autorizará a APU la difusión a sus asociados sobre los avances, respetándose siempre lo establecido en la cláusula NOVENA.

La CUN-UNAV, 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 como colaboradora del proyecto.

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

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

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

En todo caso, la difusión de la participación del Colaborador en las actividades de la CUN-UNAV se limitará al uso de sus logotipos o signos distintivos y enlaces a la página web, previa autorización escrita de la Universidad de Navarra y en los términos que esta indique,



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, excepto si una de las partes comunica a la otra de forma expresa y por escrito, su deseo de poner fin al presente convenio de colaboración.

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 convenio 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 CUN-UNAV con la máxima antelación posible con fines organizativos
- Decisión unilateral de CUN-UNAV, sin necesidad de comunicación previa pero informando de ello a APU con la máxima antelación posible con fines organizativos
- 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. RESULTADOS.

A los efectos del presente Convenio, se considerarán resultados de investigación aquella información o material, protegido o no, que hayan sido identificados específicamente como resultado en los informes que provienen de los Proyectos que puedan surgir de la colaboración suscrita en este convenio (en adelante, el "RESULTADO" o los "RESULTADOS").

En cumplimiento 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 y artículos concordantes de la Ley 49/2002, los Resultados del Proyecto pertenecerán en su totalidad a la CUN-UNAV.

NOVENA. INFORMACIÓN.

Todo material o información de ambas partes, del cual se tenga o llegue a tener conocimiento con ocasión del presente convenio o de su ejecución, constituye información confidencial que no podrá ser divulgada ni revelada a terceras personas.

Por este motivo, las Partes se comprometen a mantener dicho material e información en la más estricta confidencialidad, no emplearlo para fines distintos de la ejecución del presente convenio, ponerlo única y exclusivamente al alcance de aquellos de sus empleados que



necesiten dicha información en relación con dicho fin, extendiendo a los mismos dicha obligación de confidencialidad, y no cederlo ni revelarlo bajo ningún concepto a terceros.

Al término del presente convenio o de cualquiera de sus prórrogas, cualquiera que sea la causa de dicha extinción, continuará en vigor la presente cláusula de confidencialidad. Por tanto, las Partes se comprometen a no revelar ni utilizar en ningún caso la información que le haya sido comunicada en virtud de este convenio, a imponer esta obligación a sus colaboradores, y a asumir la responsabilidad por daños y perjuicios que en su caso corresponda por la contravención del presente compromiso.

DÉCIMA. JURISDICCIÓN

El desarrollo del presente convenio de colaboración entre la CUN-UNAV y APU 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 CUN-UNAV:

D. Francisco Javier Mata Rodríguez
Roldán

Director de Gestión de la Investigación

Dras. Ana Patiño y Marta Alonso

Investigadora Principal

Por la Asociación Pablo Ugarte

Mariano Ugarte Romero

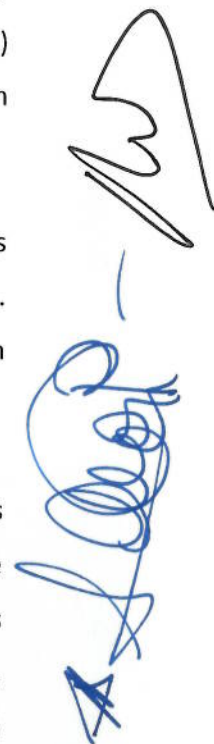
Presidente

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 la 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

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

Fueyo, J., Alemaný, 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 antiglioma 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., Mendorzyk, 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.

