

CONVENIO DE COLABORACIÓN EN ACTIVIDADES DE INTERÉS GENERAL
(ART.25 LEY 49/2002, DE 23 DE DICIEMBRE, DE “RÉGIMEN FISCAL DE
LAS ENTIDADES SIN FINES LUCRATIVOS Y DE LOS INCENTIVOS
FISCALES AL MECENAZGO”)

Barcelona, a 5 de mayo de 2.022

REUNIDOS

De una parte,

La **ASOCIACIÓN PABLO UGARTE**, con domicilio en c/ Miguel Corral Aragón, nº12, portal G, 1ºD, Colmenar Viejo, 28770, Madrid, con CIF G-86121019 (en adelante **APU**), representada en este acto por el Sr. Mariano Ugarte Romero, con DNI número 31.249.779-R, en su condición de Presidente de dicha Asociación

de otra,

La **UNIVERSITAT de BARCELONA**, con domicilio social en Barcelona, calle Gran Via de les Corts Catalanes 585, con NIF Q0818001J (en adelante **UB**) representada por el Dr. Joan Guàrdia Olmos, Rector Magnífico en virtud del nombramiento por Decreto 154/2020, de 29 de diciembre de 2020 (DOGC núm. 8307, de 31 de diciembre), como representante legal de esta institución, en virtud de las competencias previstas en el Estatuto de la Universitat de Barcelona aprobado por Decreto 246/2003, de 8 de octubre (DOGC núm. 3993, de 22 de octubre).

Las partes reconocen su capacidad de otorgar el presente convenio de colaboración y

MANIFIESTAN

I. Que la Universitat de Barcelona, como institución de derecho público, tiene atribuida, entre otras, la función de colaborar con las administraciones públicas, instituciones y entidades privadas con la finalidad de elaborar, participar y desarrollar planes de acciones que contribuyan al progreso de la ciencia, de la difusión de la cultura y el desarrollo de la sociedad.

II. Que la UB tiene como finalidad la investigación en el ámbito biomédico, asistencial y social, tanto básica como aplicada, así como la potenciación y estimulación de la docencia, tanto de pregrado como de postgrado y la formación continuada de los profesionales de la salud o de aquellos que trabajan en el campo social, con la voluntad de contribuir a la mejora del conocimiento humano de la sociedad.

III. La Universitat de Barcelona es la entidad beneficiaria y responsable de la gestión de los fondos objeto de esta financiación.

IV. Que la APU tiene entre sus objetivos el impulsar la investigación para la lucha contra el cáncer infantil, así como la ayuda a los profesionales que a ella se dedican a adquirir los conocimientos necesarios para impulsarla y desarrollarla. Con estos fines la APU desea colaborar económicamente con la UB a través de donativos periódicos.

En virtud de lo anteriormente manifestado, las partes acuerdan formalizar el presente convenio de colaboración en que se regirá por las siguientes

CLÁUSULAS

PRIMERA. - En virtud de este convenio la APU manifiesta su interés de colaborar económicamente con la UB mediante la constitución de dos fondos:

- Un fondo para promover y sufragar los gastos de estudios anuales del Dr. Joan Montero en la UB. Estos estudios serán para ampliación de conocimientos y posteriores aplicaciones en la lucha e investigación contra el cáncer infantil que se desarrolle en España.
- Un fondo de investigación para el estudio e investigación del cáncer infantil en su variedad de leucemia al que dotará con la aportación descrita en las cláusulas siguientes.

SEGUNDA.-El fondo primero mencionado en la cláusula anterior recibirá el nombre de **FONDO PABLO UGARTE PARA ESTUDIO EN LA UB** (en adelante FONDO ESTUDIO). El fondo de investigación mencionado en la cláusula anterior recibirá el nombre de **FONDO PABLO UGARTE PARA LA UB PARA LA INVESTIGACIÓN DE PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA**

MEDIANTE DYNAMIC BH3 PROFILING (en adelante el FONDO INVESTIGACIÓN).

TERCERA.- El FONDO ESTUDIO 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 2021, la APU establece que la cuantía de esta aportación ordinaria será de 500 (quinientos) €/mes.

El FONDO INVESTIGACIÓN 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 2022, la ASOCIACIÓN establece que la cuantía de esta aportación ordinaria será de 500 (500) €/mes

No obstante, la APU podrá suspender unilateralmente la aportación ordinaria indicada en el párrafo, siendo necesaria una comunicación previa de 30 días a la UB.

De forma adicional, la APU podrá realizar las aportaciones extraordinarias que desee al FONDO que la APU determine en cada momento.

Las aportaciones se harán efectivas mediante transferencia bancaria a la cuenta de la UB número ES19 0182 6035 4102 0160 8081 indicando **FONDO PABLO UGARTE** en el concepto de la misma. Los dos fondos ordinarios se aportarán en un único movimiento. En caso de aportaciones extraordinarias se harán en movimiento aparte, entendiéndose que se utilizarán para los mismos objetivos anteriormente señalados.

CUARTA.- El objetivo prioritario del FONDO es la investigación y el avance en el conocimiento del leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Con esta finalidad, el FONDO ESTUDIO podrá destinarse exclusivamente a los siguientes conceptos de gasto del LABORATORIO:

- Coste de personal investigador
- Material fungible
- Equipos de investigación
- Gastos indirectos asociados al LABORATORIO, con un porcentaje máximo del 5% sobre la cuantía de las aportaciones al FONDO INVESTIGACIÓN.

QUINTA.- Anualmente la UB preparará un detalle de los gastos imputados a los fondos, que se remitirá a la APU. Asimismo, remitirá a la APU un recibo por

cualquier medio (electrónico o correo) como justificante de las transferencias realizadas por la APU.

SEXTA- La UB se compromete a difundir la colaboración de la APU a través de sus canales de comunicación propios, especialmente su página web y la memoria anual.

SÉPTIMA- El presente convenio de colaboración iniciará su vigencia en el momento de su firma, tendrá una duración de 1 año, y se renovará automáticamente por periodos anuales hasta un máximo de 3 años adicionales.

OCTAVA- Son causas de extinción del presente convenio:

- a) El transcurso de la vigencia de este acuerdo.
- b) El mutuo acuerdo entre las partes antes de finalizar el plazo establecido.
- c) La imposibilidad sobrevenida legal o material de dar cumplimiento al objeto del convenio.
- d) El incumplimiento grave y reiterado de cualquiera de las partes de alguna de las estipulaciones esenciales del convenio.
En este caso, cualquiera de las partes podrá notificar a la parte incumplidora un requerimiento para que cumpla con sus obligaciones. Este requerimiento será comunicado a la Comisión de Seguimiento. Si transcurrido el plazo indicado en el requerimiento persiste el incumplimiento, el convenio se entenderá resuelto.
- e) La denuncia de una de las partes, comunicada a la otra parte de forma expresa y por escrito con una antelación de un mes. En cualquier caso, las partes se comprometen a finalizar el desarrollo de las acciones ya iniciadas en el momento de notificación de la denuncia.
- f) La decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.
- g) La extinción de alguna de las entidades firmantes del convenio.
- h) Cualquier otra que contemple la normativa de aplicación vigente.
- i) La imposibilidad por parte de la Asociación Pablo Ugarte de hacer frente a ese apoyo por redistribución de ingresos.

NOVENA- Se creará una Comisión de Seguimiento que estará formada por 1 representante de la Universitat de Barcelona y por 1 representante de Asociación Pablo Ugarte

Esta Comisión evaluará y coordinará las actividades y las relaciones que afecten a las dos instituciones, y velará por el correcto desarrollo del contenido del convenio.

DÉCIMA- Las partes se comprometen a mantener la confidencialidad de la información que les sea comunicada, o que obtengan de otra manera, en relación con el presente Convenio sin el consentimiento previo y por escrito de la otra parte, salvo que expresamente se establezca lo contrario. La anterior obligación no afectará a la información que:

(A) sea de dominio público (salvo que sea de dominio público como consecuencia del incumplimiento del presente Convenio);

(B) esté en posesión de la parte que la haya recibido sin que haya incumplido su deber de confidencialidad; o

(C) tenga que ser revelada por disposición legal o administrativa

DECIMOPRIMERA - Los responsables del tratamiento de los datos personales recogidos en el presente convenio de las personas representantes y personas de contacto que sea necesario tratar para su ejecución son cada una de las partes firmantes. Los datos de contacto de los responsables del tratamiento son los siguientes:

- UB (Secretaría General): Gran Vía de les Corts Catalanes, 585, 08007 Barcelona; secretaria.general@ub.edu
- APU: Asociación Pablo Ugarte c/ Miguel Corral Aragón, nº12, portal G, 1º D, Colmenar Viejo, 28770, Madrid; asociacionpablougarte@gmail.com

La finalidad del tratamiento de los datos personales es la gestión, seguimiento y ejecución del presente convenio. La base jurídica para el tratamiento de los datos personales, de acuerdo con el art. 19 de la Ley Orgánica de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales, es el cumplimiento de una misión realizada en interés público en el caso de los responsables del tratamiento del art. 77.1 de dicha ley, o la satisfacción de un interés legítimo del responsable

del tratamiento en los otros casos. Los datos personales se conservarán durante el tiempo necesario para cumplir la finalidad para la cual han estado recogidas y para determinar las posibles responsabilidades que se pudieran derivar. No se prevé la cesión de datos a terceros, excepto obligación legal.

Las personas titulares de los datos tienen derecho a solicitar el acceso a sus datos, su rectificación, su supresión, oponerse a su tratamiento, y solicitar su portabilidad o la limitación del tratamiento, mediante escrito dirigido al responsable del tratamiento, a las direcciones indicadas anteriormente. Si consideran que sus derechos no se han atendido adecuadamente pueden comunicarse con el delegado de protección de datos de la Universitat de Barcelona, Gran Via de les Corts Catalanes, 585, 08007 Barcelona; protecciodedades@ub.edu

Las personas titulares de los datos también pueden presentar una reclamación ante la autoridad de control de protección de datos competente.

Las partes se comprometen a facilitar el contenido de esta cláusula a las personas de contacto de su institución que participen en la ejecución de este convenio.

DECIMOSEGUNDA- Este convenio constituye el acuerdo completo de las partes en relación con su objeto, y sólo podrá ser modificado por escrito, previo acuerdo de las partes.

DECIMOTERCERA- El convenio suscrito podrá ser puesto a disposición de los ciudadanos en el correspondiente Portal de Transparencia en aplicación de lo dispuesto en la Ley 19/2014, de 29 de diciembre, de Transparencia, Acceso y Buen Gobierno y demás normativa de desarrollo de la misma.

DECIMOCUARTA- El presente convenio se registrará por sus cláusulas y por lo dispuesto en la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de “Régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo”.

DECIMOQUINTA- El presente convenio de colaboración no está sujeto al Impuesto sobre el Valor Añadido atendiendo a que, de acuerdo con lo establecido en el artículo 25 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de “Régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo”, la difusión de la participación del colaborador no constituye una prestación de servicios.

Y en prueba de conformidad, las partes firman el presente convenio por duplicado en el lugar y fecha indicados:

Dr. Joan Montero Boronat
Investigador Principal

Mariano Ugarte
Presidente
Asociación Pablo Ugarte

Joan Guàrdia Olmos
Rector

Anexo I: Descripción del Proyecto de Investigación

Título: Personalización del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica mediante dynamic BH3 profiling

Equipo investigador: Joan Montero (Universidad de Barcelona/IBEC), Clara Alcon (IBEC), Albert Manzano (IBEC)

Resumen:

El tipo de cáncer pediátrico más común es la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los pacientes recaídos presentan pocas opciones terapéuticas, una mala prognosis y resistencia a la muerte celular por apoptosis. En este proyecto usaremos un nuevo ensayo funcional llamado *dynamic BH3 profiling* (o DBP), que detecta cambios tempranos en la vía de la apoptosis para así predecir en menos de 24 horas qué tratamiento(s) serán más efectivos para erradicar a un determinado cáncer. El DBP ya se está usando actualmente en múltiples tumores y se ha aplicado con éxito en modelos murinos (PDXs) de LLA así como en muestras de pacientes. Nuestro objetivo principal es el de usar el DBP para encontrar mejores terapias para personalizar el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, trabajando con oncólogos de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas), incluyendo el grupo especializado en recaídas de LLA (ReALLNet).

Background

El tipo de cáncer pediátrico más común es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que afecta a 3 de cada 4 pacientes con leucemia. Se caracteriza por distintas alteraciones genéticas que pueden afectar desde receptores a factores de transcripción, llevando al desarrollo tumoral. Entre dichas alteraciones podemos encontrar cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), fusiones en JAK2, incremento de expresión de CRLF2, la fusión ETV6-RUNX1, reorganizaciones MLL (KMT2A), entre otras. A pesar de la heterogeneidad, los tratamientos actuales basados en quimioterapia consiguen respuestas excepcionales del 90% (Adamson, CA Cancer J Clin, 2015). Desgraciadamente, el ~10% de los pacientes pediátricos con LLA recaen y experimentan progresión de la enfermedad, con lo que se necesitan nuevos tratamientos. Por ello, el cáncer pediátrico sigue representando la mayor cause de muerte en niños de menos de 15 años, y, dada la baja tasa de mutaciones que presentan, hay pocos biomarcadores y terapias dirigidas (Grobner et al., Nature, 2018). Además, en tratamiento de estos cánceres pediátricos suelen acarrear efectos secundarios severos tales como reducción del coeficiente intelectual, cardiotoxicidades y complicaciones tardías en general (Sarosiek et al., Cancer Cell, 2017).

Una de las características principales de los pacientes con LLA en recaída es la resistencia que presentan a la apoptosis. De hecho, la mayoría de alteraciones genéticas descritas anteriormente regulan la familia de proteínas BCL-2, mayormente llevando a una mayor disponibilidad de proteínas antiapoptóticas. Por ejemplo, la proteína de fusión BCR-ABL producida por Ph+ aumenta la expresión de BCL-2; la señalización por JAK2 también aumenta BCL-2, y BCL-xL y MCL-1; ETV6-RUNX1 aumenta BCL-xL... (Seyfried et al., Cell Death Dis. 2019; Brown et al., J Biol Chem, 2017; Del Gaizo Moore et al., Blood, 2008). En este sentido, entendiendo como las células de LLA se adaptan a la terapia y adquieren un fenotipo antiapoptótico, podremos diseñar mejores estrategias terapéuticas para tratar mejor a pacientes recaídos.

En este proyecto utilizaremos el novedoso ensayo funcional DBP, que tiene la capacidad de predecir con precisión en menos de 24 horas qué tratamiento(s) serán más efectivo(s) directamente en biopsias de pacientes (Montero et al., Cell, 2015). Cuando una célula tumoral se trata eficazmente, se pueden detectar rápidamente cambios tempranos en la familia de proteínas BCL-2 ('priming') antes de que se produzca la activación de la apoptosis y la muerte de la célula. Mediante el uso de péptidos BH3 sintéticos, como BIM BH3, que actúa como catalizador para inducir la apoptosis, podemos anticipar la efectividad de las terapias. En otras palabras, el DBP mide cuán efectivo es un tratamiento para inducir apoptosis ($\Delta\%$ priming), lo que es predictivo del destino celular, y permite un análisis rápido de muchas muestras y tratamientos a la vez. Ha sido probado con éxito in vitro, en modelos murinos y en muestras de pacientes (Montero et al., Cell, 2015; Montero et al., Cancer Discov, 2017). Actualmente utilizamos este ensayo de DBP por citometría de flujo (Montero y Letai, CDDiff, 2018; Ryan et al., Biol Chem, 2016), donde las células se tiñen con anticuerpos contra marcadores moleculares tumorales, que nos permite seleccionar subpoblaciones celulares específicas en muestras de pacientes. Esta tecnología representa una enorme ventaja técnica, ya que evita el deterioro de la muestra debido al cultivo ex vivo corto y permite probar directamente terapias en células tumorales aisladas de pacientes con una excelente capacidad predictiva (evaluada por análisis de curva ROC). Además, el DBP se ha utilizado con éxito en modelos xenograft derivados de pacientes (PDXs) para determinar la respuesta a inhibidores de JAK2 y MDM2 (Townsend et al., Cancer Cell, 2016; Wu et al., Cancer Cell, 2015), justificando así su uso para encontrar nuevos tratamientos para la LLA. Esta tecnología es claramente superior a otros biomarcadores existentes y ahora se está evaluando para su uso en clínica en múltiples tipos de cáncer; concretamente para la medicina de precisión. De hecho, mi equipo ya está utilizando con éxito esta estrategia en tumores pediátricos (Alcon et al., Cell Death Dis. 2020), incluida la LLA (Manzano-Muñoz et al., Front Cell Dev Biol., 2021). Estamos explorando en particular su potencial uso para guiar los miméticos BH3 como el venetoclax que están demostrando ser muy prometedores para el tratamiento de la LLA pediátrica (Seyfried et al., Cell Death Dis. 2019; Brown et al., J Biol Chem, 2017; Del Gaizo Moore et al., Blood, 2008; Manzano-Muñoz et al., Front Cell Dev Biol., 2021). En este proyecto colaboraremos estrechamente con oncólogos pediátricos para identificar y probar nuevos tratamientos directamente en muestras de pacientes pediátricos con LLA (centrándose en recaídas) para mejorar el tratamiento personalizado y reducir los devastadores efectos secundarios que a menudo se observan en la clínica (Sarosiek et al., Cancer Cell 2017).

Bibliografía

1. Adamson, P.C. (2015). Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents. CA Cancer J Clin 65, 212-220.
2. Brown, L.M., et al. (2017). Dysregulation of BCL-2 family proteins by leukemia fusion genes. J Biol Chem 292, 14325-14333.
3. Del Gaizo Moore, et al. (2008). BCL-2 dependence and ABT-737 sensitivity in acute lymphoblastic leukemia. Blood 111, 2300-2309.

4. Grobner, S.N., et al. (2018). The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555, 321-327.
5. Montero, J., and Letai, A. (2018). Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? *Cell Death Differ* 25, 56-64.
6. Montero, J., et al. (2015). Drug-induced death signaling strategy rapidly predicts cancer response to chemotherapy. *Cell* 160, 977-989.
7. Montero, J., et al. (2017). Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 7, 156-164.
8. Ryan, J., et al. (2016). iBH3: simple, fixable BH3 profiling to determine apoptotic priming in primary tissue by flow cytometry. *Biol Chem* 397(7), 671-8.
9. Sarosiek, K.A., et al. (2017). Developmental Regulation of Mitochondrial Apoptosis by c-Myc Governs Age- and Tissue-Specific Sensitivity to Cancer Therapeutics. *Cancer Cell* 31, 142-156.
10. Seyfried, F., et al. (2019). Prediction of venetoclax activity in precursor B-ALL by functional assessment of apoptosis signaling. *Cell Death Dis.* 10(8):571.
11. Townsend, E.C., et al. (2016). The Public Repository of Xenografts Enables Discovery and Randomized Phase II-like Trials in Mice. *Cancer Cell* 30, 183.
12. Wu, S.C., et al. (2015). Activity of the Type II JAK2 Inhibitor CHZ868 in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 28, 29-41.
13. Alcon, C., et al. (2020) Sequential combinations of therapies with BH3 mimetics to treat rhabdomyosarcoma and avoid resistance. *Cell Death Dis.* 11(8):634. #Corresponding author
14. Manzano-Muñoz A, et al. (2021) MCL-1 Inhibition Overcomes Anti-apoptotic Adaptation to Targeted Therapies in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Cell Dev Biol.* 9, 695225. #Corresponding author

Hipótesis y objetivos.

Proponemos utilizar este nuevo ensayo funcional para estudiar la biología de la LLA y estudiar la relación entre las vías de señalización activas y la apoptosis para superar la resistencia a la terapia. Utilizaremos el DBP para evaluar nuevas estrategias terapéuticas por primera vez directamente en muestras de pacientes pediátricos en recaída para ayudar a personalizar y mejorar su. Trabajaremos en colaboración con el Dr. Manuel Ramírez Orellana (Jefe de Unidad de Terapias Avanzadas, Servicio de Oncohematología, Hospital Universitario Niño Jesús) y oncólogos de la SEHOP - incluyendo la red de recaídas de leucemia linfoblástica aguda (ReALLNet) coordinada por el Dr. Pablo Velasco (Vall d'Hebron) y el Dr. José Luís Fuster (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) con quien ya comenzamos a colaborar realizando análisis de DBP. Creemos que este proyecto representa uno de los mayores esfuerzos en medicina de precisión funcional para mejorar el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA en recaída que presentan tasas de

supervivencia muy bajas, y que creemos se van a beneficiar de las terapias identificadas en esta colaboración.

OBJETIVO 1. Identificación de los reguladores de la apoptosis y nuevas terapias en líneas celulares de LLA. Identificar qué fármacos inducen la apoptosis: Seleccionaremos tratamientos representativos de diferentes clases de agentes anticancerígenos y evaluaremos su inducción de la apoptosis. Primero probaremos la capacidad predictiva de DBP en las líneas celulares de LLA e identificaremos los tratamientos más prometedores.

Utilizaremos múltiples líneas celulares de LLA pediátricas y de adultos jóvenes (como NALM-6, SEM, Jurkat y otras), incluidas las LLA de células B y T, las expondremos a diferentes tratamientos y realizaremos DBP por citometría de flujo. Anticipamos el uso de 5-10 líneas celulares de LLA. A partir de la información disponible de cada línea celular, seleccionaremos tratamientos representativos de agentes anticancerígenos y realizaremos DBP para identificar cuáles inducen un mayor aumento de “priming” y posterior apoptosis. Nos centraremos en el estudio de receptores de membrana clave (BCR-ABL, FLT3...), vías de señalización relevantes (como MAPK, PI3K/mTOR, WNT, proteínas JAK...), ciclo celular, reparación del ADN y otras. En este sentido, priorizaremos familias representativas de compuestos: quimioterapia convencional (citarabina, daunorrubicina, L-asparaginasa, vincristina, metotrexato, prednisona y otros), terapias dirigidas (incluyendo imatinib, dasatinib, ruxolitinib, sunitinib, trametinib, inhibidores de FLT3, inhibidores de WNT, etc.), miméticos BH3 (venetoclax, A-133, DT2216 o S63845) y otros, priorizando aquellos que están aprobados para su uso clínico o en ensayos clínicos. Brevemente, haremos hincapié no sólo en los fármacos que se utilizan actualmente, sino que identificaremos nuevos compuestos citotóxicos que exploten su adicción oncogénica. Anticipamos trabajar con un panel inicial de aproximadamente 15-30 compuestos o combinaciones. Si se identifican otros fármacos de interés, como nuevas clases de compuestos activos o nuevos agentes contra objetivos específicos, los incluiremos en nuestro panel. Realizaremos el DBP, determinaremos si se dará la apoptosis y validaremos dichas predicciones con análisis de muerte celular por citotoxicidad in vitro (usando Anexina/PI). Estos primeros experimentos se realizarán como prueba de principio, precediendo a los análisis de muestras de pacientes en el Objetivo 2. Usaremos estas pruebas para comparar $\Delta\%$ priming con %muerte celular y ejecutaremos un análisis de curva ROC para determinar qué tan buena capacidad predictiva tiene el DBP en LLA. En este sentido, ya tenemos resultados preliminares prometedores que apuntan en esta dirección con las líneas celulares NALM-6 y SEM.

OBJETIVO 2. Personalización del tratamiento de LLA en la clínica.

En colaboración con los oncólogos expertos en LLA de la SEHOP y ReALLNet, probaremos tanto los tratamientos estándares actuales como nuevas terapias seleccionadas del Objetivo 1 para realizar perfiles de respuesta a los medicamentos mediante DBP. Utilizaremos la experiencia adquirida para analizar muestras primarias de LLA pediátricas y ayudar a los oncólogos a mejorar el tratamiento en la clínica, especialmente para pacientes en recaída, en un esfuerzo de medicina de precisión sin precedentes integrado en la ReALLNet.

Aproximadamente 300 nuevos casos se diagnostican cada año en España, una cuarta parte de todos los tumores malignos pediátricos, según el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Con los