

CONVENIO DE COLABORACIÓN PARA LA FINANCIACIÓN DEL PROYECTO
“INTERACCIONES CÉLULA-MICROAMBIENTE: ENSAYOS FUNCIONALES PARA EL
DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA
QUIMIORRESISTENTES”

En Madrid, a 04 de Agosto de 2016

Ref 16/037 -J

REUNIDOS

De una parte: en calidad de Director Gerente, actuando en nombre y representación de la Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental-Alejandro Otero (FIBAO), domiciliada en c/ Dr. Azpitarte 4-4ª Planta, C.P. 18012 de Granada y con C.I.F. G-18374199 (en adelante denominada “la Fundación”)

De otra parte: en calidad de apoderados, actuando en nombre y representación de Roche Farma, S.A. Soc. Unipersonal con domicilio en Madrid, calle Eucalipto nº 33, 28016 de Madrid, y con C.I.F. A-08023145 (en adelante denominada “Roche”)

EXPONEN

- I. Que la Fundación es una entidad sin ánimo de lucro, que incluye entre sus fines fundacionales la colaboración en el desarrollo de la investigación biomédica, y que está desarrollando un proyecto de investigación en las “Interacciones célula-microambiente: ensayos funcionales para el desarrollo de nuevas terapias biológicas contra el cáncer de mama quimiorresistentes”, cuyo racional y objetivos se adjuntan como Anexo I en el Complejo Hospitalario de Jaén, bajo la coordinación del Jefe del Servicio de Oncología del mismo. Y para ello cuenta/contará con la evaluación del Comité correspondiente, quien otorgará, si fuera necesario, la autorización para su realización. Se adjunta como Anexo II la solicitud de colaboración previa emitida por la Fundación.

Asimismo, la Gerencia/Dirección Económica del Hospital conoce y está de acuerdo sobre la realización del proyecto científico/experimental.

Que la Fundación está en disposición de suscribir convenios de colaboración con terceros para la mejor financiación del proyecto de investigación.

- II. Que Roche es un laboratorio farmacéutico interesado en apoyar los avances biomédicos y en particular el proyecto identificado en el Expositivo I, a fin de facilitar la difusión del conocimiento sobre los avances en Oncología

Y por ello, reconociéndose capacidad suficiente para formalizar el presente convenio de colaboración, las partes

ACUERDAN

Roche se compromete a realizar una aportación a la Fundación para el buen desarrollo del proyecto identificado en el Expositivo I. La Fundación destinará esos fondos a financiar el citado proyecto en el centro, poniéndolo a disposición del equipo de investigación. Se incluye como Anexo I al presente convenio la memoria del proyecto de investigación y el presupuesto global desglosado que incluya la relación de gastos previstos en relación con el proyecto.

La aportación de Roche se concreta en la cantidad de VEINTISIETE MIL SEISCIENTOS EUROS (27.600€), destinados a recursos necesarios para el buen fin del proyecto y tendrá el carácter de irrevocable en la medida en que éste efectivamente se realice con el alcance previsto. De dicho importe, la Fundación detraerá el **15% en concepto de Costes Indirectos**.

En ningún caso se entrega ni se recibe esta cantidad para un uso o beneficio personal o para influir en la prescripción, dispensación, venta o recomendación de ningún medicamento ni otro producto de Roche.

La citada cantidad, a la que no resultará de aplicación el IVA de acuerdo con la legislación vigente, al ser la Fundación una entidad de las beneficiarias de mecenazgo, será facturada a Roche por la Fundación según el siguiente calendario:

- 70% a la firma del convenio
- 30% al finalizar el proyecto, sujeto a la entrega de la memoria de actividades

Sin perjuicio de lo anterior, la Fundación se compromete a devolver a Roche la cantidad aportada si finalmente no se llegara a realizar el proyecto, o bien a ajustarla, si se realizase con un alcance inferior al inicialmente previsto. No obstante, Roche podrá solicitar a la Fundación un informe justificativo del desarrollo del proyecto, para justificar el buen fin de los fondos, sin que esta información pueda considerarse un beneficio/derecho para Roche.

Roche abonará las facturas en los 60 días siguientes a su fecha de emisión, sin asumir más obligación o responsabilidad que la de aportar la cantidad aquí fijada.

Esta aportación será publicada en la web de Roche conforme a lo establecido en el Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, dado que se trata de una aportación a una Organización Sanitaria.

La Fundación declara, asimismo, que el importe de esta colaboración, sumada a cualesquiera otras que pueda recibir de Roche a lo largo de este año, no superarán el 30% de sus ingresos o presupuesto para dicho período.

En todo caso Roche no tendrá acceso a datos de carácter personal que no hayan sido previamente disociados, impidiendo la identificación de individuos concretos.

La Fundación se compromete a cumplir en todo momento con la legislación vigente en materia de Farmacovigilancia, notificando a Roche cualquier Acontecimiento Adverso ocurrido en los pacientes del estudio/programa/iniciativa que esté asociado a un producto de Roche. Asimismo, notificará al titular/es de la/s autorización/es de comercialización cualquier Acontecimiento Adverso asociado a los productos objeto del estudio/programa/iniciativa, que no sean de Roche.

La Fundación notificará a Roche con la máxima celeridad cualquier indicio que se pueda revelar sobre un medicamento de Roche que pueda afectar a su riesgo-beneficio, mientras se desarrolla el proyecto objeto de este acuerdo.

La Fundación se compromete a hacer constar y a difundir de forma razonable y adecuada la colaboración de Roche, mediante la mención de Roche, o la exhibición de su logotipo, en las comunicaciones orales o escritas sobre el desarrollo del proyecto. Roche proporcionará, en su caso, los materiales impresos necesarios al efecto (cartelería, etc.). Dicha mención no se considerará un beneficio para Roche.

La duración del convenio se establece por el período de un año desde la firma del presente acuerdo. Para prórrogas de la colaboración, será necesaria la formalización de la misma por ambas partes.

Este acuerdo, en ningún caso, significará o justificará la existencia de una relación laboral o de dependencia entre las partes. La responsabilidad de la Fundación se limita al desarrollo de las gestiones administrativas y a las propias de sus fines fundacionales.

El presente convenio se acoge a la regulación prevista en el artículo 25 y concordantes de la Ley 49/2002 de 23 de diciembre, regulándose por lo aquí expresamente pactado y, en lo no previsto, por lo establecido en la citada Ley y en la demás legislación aplicable.

En cumplimiento de las obligaciones en materia de transparencia que, en su caso, vengan legalmente impuestas a las Partes, y en concreto para FIBAO el cumplimiento de lo preceptuado en la Ley 1/2014, de 24 de junio, de Transparencia Pública de Andalucía, el presente contrato será objeto de publicación para garantizar la transparencia de su actividad relacionada con el

funcionamiento y el control de la actuación pública por parte de la ciudadanía y de la sociedad en general y favorecer la participación ciudadana en la misma. Serán de aplicación, en su caso, los límites al derecho de acceso a la información pública previstos en la normativa básica y, especialmente, el derivado de la protección de datos de carácter personal, por lo que la publicidad se llevará a cabo previa disociación de los datos personales en él contenidos.

Asimismo, este acuerdo será interpretado conforme a la legislación española. Cualquier conflicto entre las partes deberá resolverse en los Tribunales de Madrid Capital.

Y en prueba de conformidad lo firman las partes por duplicado y a un solo efecto, en el lugar y la fecha arriba indicados.

Por FIBAO



Por ROCHE FARMA, S.A.



VºBº y Conforme del Centro



INTERACCIONES CELULA-MICROAMBIENTE: ENSAYOS FUNCIONALES PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA QUIMIORRESISTENTE

JUSTIFICACIÓN

Un número creciente de evidencias científicas muestran que los protocolos de tratamiento actuales no son adecuados para controlar los tumores quimiorresistentes y clínicamente agresivos. Nuestro grupo de investigación ha identificado un grupo de 48 genes significativamente sobre-expresadas tras la quimioterapia (independientemente de la respuesta patológica a la quimioterapia), pero significativamente reprimidas en el subgrupo de buena respuesta patológica a la quimioterapia, antes del tratamiento. Este grupo de genes estaría involucrado en rutas moleculares clave para el desarrollo de la resistencia a los fármacos antineoplásicos.

Siguiendo esta línea, hemos diseñado un grupo de experimentos *in vitro* funcionales, basados en el uso de RNA de interferencia (RNAi), con el objetivo de determinar si la inhibición de marcadores selectos bloquea efectivamente la capacidad invasiva de las células tumorales y su supervivencia. Si demostráramos objetivamente nuestra hipótesis, habríamos identificado un nuevo grupo de dianas moleculares cuya inhibición individual o, con mayor probabilidad, cuya inhibición coordinada podría sensibilizar los tumores resistentes a la quimioterapia. Tras esta serie de experimentos *in vitro* y en caso de que los resultados obtenidos sean satisfactorios, el grupo de investigación prevé diseñar y llevar a cabo experimentos *in vivo* basados en los xenotrasplantes de células tumorales humanas en modelos murinos.

OBJETIVOS

El **Objetivo General** de este proyecto de investigación es “Determinar el impacto de la inhibición de marcadores moleculares selectos en relación con la quimiorresistencia, la supervivencia y la capacidad invasiva de carcinomas mamarios clínicamente agresivos, para identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar drogas antineoplásicas más efectivas frente a estos tumores.”

Este objetivo puede ser alcanzado mediante la consecución de los siguientes **Objetivos Específicos**:

1.- Diseñar y ejecutar ensayos basados en el empleo de RNAi para bloquear la transducción de señales intracelulares que median la quimiorresistencia.

2.- Diseñar y ejecutar ensayos de invasión *in vitro* para analizar el efecto de la inhibición obtenida mediante el empleo de RNAi en el proceso de dispersión celular y progresión de la enfermedad.

MATERIAL

Los ensayos que vamos a llevar a cabo se realizarán sobre 3 líneas tumorales comerciales de cáncer de mama triple negativo. Estas líneas celulares son las siguientes:

- SUM-159
- BT-549
- MDA-MB-436

METODOLOGÍA/DESCRIPCIÓN

Los marcadores seleccionados están relacionados con la angiogénesis o la remodelación de la matriz extracelular, como es el caso de aquellos involucrados en la ruta de señalización de PDGFR, como PDGFRL, un nuevo marcador con un elevado potencial en el tratamiento contra el cáncer de mama pero cuya función específica es desconocida aún, o marcadores como SPOND, SPOND1, FBLN1, SPARC o SSPN entre los más importantes. Algunos de estos marcadores están involucrados en la proliferación de células musculares lisas o en el tráfico intracelular, como RASGRF2, AP1M2, MAL2, una proteína poco conocida, pero que podría estar relacionada con la extrusión celular de drogas. Entre nuestra lista de genes diferencialmente expresados, encontramos igualmente un grupo de genes relacionados con las CSCs, como GAS1, GAS6, KDR, CYR61 y NOV, que también se relacionan con la angiogénesis. La selección estratégica de marcadores esenciales para la transducción de señales o situados en la confluencia de rutas moleculares de los procesos anteriormente mencionados, posibilitaría elucidar los mecanismos moleculares de quimiorresistencia y dispersión celular, así como la identificación de dianas terapéuticas que sensibilicen a las células y mejoren su resultado clínico.

1.- Consecución del Objetivo específico 1:

Diseñar y ejecutar ensayos basados en el empleo de RNAi para bloquear la transducción de señales intracelulares que median la quimiorresistencia.

1.1.- Experimento de RNAi.

La represión de los genes seleccionados se llevará a cabo usando la tecnología pRetroSuper. Para producir los retrovirus necesarios para la represión combinada, múltiples vectores con horquillas interferentes de oligonucleótidos serán empleados para transfectar en grupo la línea celular GPG29. Los virus se recogerán 48-72 h después de la transfección, serán filtrados y concentrados

por ultracentrifugación. Los retrovirus concentrados serán empleados para infectar las células en presencia de polibreno. Habitualmente, se obtiene un tasa de transducción del 80%. Las células infectadas serán seleccionadas con puromicina. La eficiencia de la represión será confirmada mediante qRT-PCR (ensayos de expresión génica TaqMan). b2-microglobulin será empleada como control endógeno para la qRT-PCR. Paralelamente se realizarán experimentos sin la adicción del RNAi, a modo de control negativo.

1.2.- Tratamiento basado en la administración de antraciclinas y taxanos. Concentraciones apropiadas de doxorrubicina y paclitaxel serán añadidos a los cultivos celulares, de acuerdo con la abundancia de células.

2.- Consecución del Objetivo específico 2:

Diseñar y ejecutar ensayos de invasión *in vitro* para analizar el efecto de la inhibición obtenida mediante el empleo de RNAi en el proceso de dispersión celular y progresión de la enfermedad.. Los pocillos serán montados en porta-objetos. La migración de las células a la cara basolateral de la membrana será visualizada con un microscopio de fluorescencia. La migración de las células tumorales será expresada como porcentaje de células migratorias con respecto al porcentaje de las correspondientes células migratorias control.

4.- Tratamiento estadístico:

Mediante el paquete informático SPSS versión 15 se realizará un estudio estadístico sistemático y apropiado a la distribución de las variables y homogeneidad de las varianzas.

DURACIÓN

Esta propuesta será llevada a cabo en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Jaén. El proyecto que se propone se realizará durante 1 año.

MEMORIA ECONÓMICA

A continuación detallamos el presupuesto para la partida de Gastos de Bienes del Proyecto.

Gastos de Bienes

Material de plástico para cultivos (Placas, tubos, pipetas,...)	1.000
Medios de cultivo (DMEM/F12, RPMI, etc...), antibióticos and antifúngicos	2.000
Suero fetal bovino (GIBCO/Invitrogen)	1.300
DMSO	200
Ensayo de RNAi	17.000
Ensayo de invasividad in vitro	2.500
Subtotal.	24.000
Costes indirectos de Gestión FIBAO	3.600
TOTAL.	27.600€



Solicitamos a Roche que contribuya económicamente con la cantidad de 27.600 euros para la financiación global del proyecto de **“INTERACCIONES CELULA-MICROAMBIENTE: ENSAYOS FUNCIONALES PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA QUIMIORRESISTENTE”**.

A

P

SOLICITUD COLABORACIÓN DE ROCHE PARA PROYECTO

PUEDE SUSTITUIRSE POR SOLICITUD DE LA ENTIDAD QUE INCLUYA AL MENOS ESTOS DATOS

Roche Farma S.A.
c/ Eucalipto 33,
28016 .- Madrid

Madrid, a 6 de Julio de 20 16

Asunto:

Colaboración económica para el apoyo de proyecto científico/experimental o formativo/informativo

Proyecto científico (no clínico)

Proyecto formativo/informativo

Otro:

Entidad Solicitante:

FIBAO (Fundación Pública Andaluza Investigación Biosanitaria Alejandro Otero)

Persona de Contacto de la entidad:

Nombre \

Correo Electrónico

Teléfono de Contacto

CIF: G-18374199

Objeto de la entidad: i.e: entidad sin ánimo de lucro, de carácter científico y educacional

Sin ánimo de lucro

Fundada en

Número de profesionales sanitarios que integra (No aplica a fundaciones):

- 0-10
 11-50
 más de 50
 n/a

Título del proyecto:

INTERACCIONES CELULA-MICROAMBIENTE: ENSAYOS FUNCIONALES PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA QUIMIORRESISTENTE

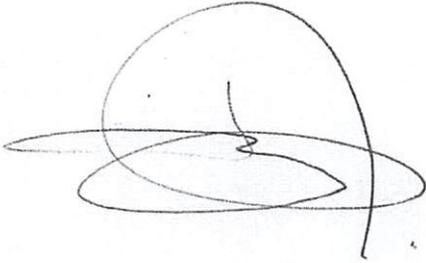
**SE ADJUNTA: Memoria del Proyecto
Presupuesto global desglosado**

Cantidad solicitada: 27.600,00

Mayoritaria (>50%)

Minoritaria (hasta 50%)

Firma del Solicitante:



Nombre y apellido:

Vinculación: Administrador
 Apoderado
 Colaborador

ATENCIÓN: Para respetar la independencia de las entidades con las que colabora, Roche no financiará más del 30% del presupuesto o ingresos anuales de esa entidad. Si prevé que puede superar ese porcentaje, por favor marque esta casilla

