

## SEGUNDA ADENDA AL CONVENIO ENTRE LA FUNDACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER Y EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, O.A.,M.P. EN MATERIA DE AYUDAS PARA INVESTIGADORES EN EL ÁMBITO DE LA ONCOLOGÍA

En Madrid, fecha de la última firma electrónica

### REUNIDOS

De una parte, Dña. Nieves Mijimolle Cuadrado, en nombre y representación de la FUNDACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER (en adelante la “Fundación aecc”), con N.I.F. nº G-28655033 y domicilio en C/ Teniente Coronel Noreña, nº 30, 28045 de Madrid; actúa en su condición de Vicepresidenta, y en virtud de las facultades que le fueron conferidas en virtud de Escritura otorgada ante el Notario de Madrid, D. José María García Pedraza, el día once de noviembre de dos mil quince, bajo el nº 1.765 de su protocolo

De otra parte, D. Cristobal Belda Iniesta, como Director del INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, O.A.,M.P. (en adelante ISCIII), Organismo Público de Investigación, adscrito al Ministerio de Ciencia e Innovación, CIF: Q-2827015-E, nombrado por Real Decreto 732/2021, de 3 de agosto (BOE nº 185, de 4 de agosto), actuando en nombre y representación del mencionado Instituto, con domicilio en la calle Sinesio Delgado, número 4-6, de Madrid y en ejercicio de las competencias atribuidas por el artículo 11 del Real Decreto 375/2001, de 6 de abril, por el que se aprueba su Estatuto.

Que la **Fundación aecc** y el **ISCIII** (en adelante, de forma conjunta, las “**Partes**” y cada una de ellas, la “**Parte**”), declaran poseer capacidad jurídica y de obrar suficiente para formalizar la presente Adenda y, en consecuencia,

### EXPONEN

Primero. Que ambas Partes firmaron un convenio el 8 de julio de 2016 con fecha de entrada en vigor el 1 de octubre de 2016 según queda recogido en la cláusula Décima en apartado 10.2, (en adelante, el “Convenio”), para regular las condiciones por las que la Fundación AECC concede la financiación al proyecto “*Búsqueda de nuevos*



*marcadores, pronóstico y oportunidades terapéuticas asociadas con la inestabilidad cromosómica”* ( en adelante el proyecto) que se llevará a cabo por el Dr. Alberto Martín Martín en el ISCIII, así como todo el conjunto de derechos y obligaciones que regularán la relación entre las Partes para asegurar el correcto uso de la misma y el cumplimiento del Proyecto .

Segundo. Que el Convenio, según lo indicado en la Cláusula Décima, tenía una duración inicial de tres años, es decir, hasta el 30 de septiembre de 2019.

Tercero. Que el 3 de septiembre de 2019, se suscribió una primera adenda de prórroga del convenio, para renovar por dos años el contrato del investigador antedicho finalizando su vigencia el 31 de septiembre de 2021.

Cuarto.- Que ante la situación provocada por la expansión del virus SARS-CoV-2, que llevó al cierre temporal de los centros de investigación y la suspensión ordinaria de las actividades a desarrollar presencialmente, en el marco del Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declaró el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19, las partes de mutuo acuerdo, y siguiendo el procedimiento interno correspondiente, que incluye el acuerdo del Patronato de la Fundación aecc, han decidido proceder a la modificación del convenio suscrito en su día.

Quinto.- Que una vez evaluado favorablemente por la Fundación aecc el informe facilitado por el Investigador , en cuanto al impacto científico que ha tenido la paralización de la actividad presencial y valorados los objetivos del Proyecto, en consonancia con el límite máximo establecido en la disposición adicional sexta de la Ley 2/2021, de 29 de marzo, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, las Partes de MUTUO ACUERDO deciden ampliar la duración del Convenio durante tres meses adicionales, por lo que la ayuda finalizará el 31 de diciembre de 2021.

## CLÁUSULAS

**PRIMERA.-** Se acuerda prorrogar en tres meses el periodo de vigencia del convenio. Una vez que la presente adenda entre en vigor, el ISCIII formalizará la prórroga durante tres meses del contrato del investigador. Consecuentemente se amplía el importe económico de la ayuda en la parte proporcional correspondiente a la prórroga



temporal de la ayuda (incluyendo costes de Seguridad Social), por lo que se acuerda otorgar la cantidad adicional de DOCE MIL QUINIENTOS EUROS (12.500 €), de los cuales 5.625 serán aportados por la AECC y una cantidad igual será aportada por el ISCIII.

**SEGUNDA.-** Las cláusulas restantes del Convenio y de la primera adenda permanecen inalteradas. El contenido de la presente adenda no supone una modificación del resto de condiciones expuestas en el Convenio y de la primera adenda, ni de los requisitos relativos a su seguimiento científico y económico, ni modifica las relaciones entre FAECC y el ISCIII, manteniéndose tal y como se indican en el Convenio y la primera adenda quedando, por tanto, la Fundación aecc, indemne de cuantas circunstancias o acciones pudieran producirse, de acuerdo a lo indicado en el mismo.

**TERCERA.-** La presente adenda se perfecciona el día de su firma y surtirá efectos desde su inscripción en el Registro Electrónico Estatal de Organos e Instrumentos de Cooperación del sector público estatal. Se publicará en el Boletín Oficial del Estado.

Y en prueba de conformidad con lo que antecede, se firma la presente Adenda al **Convenio**, en el lugar y fecha indicados en el encabezamiento.

**Por la Fundación AECC. La Vicepresidenta. Mijimolle Cuadrado, Nieves**

**Por el ISCIII. El Director. Belda Iniesta, Cristobal**





# AYUDAS INVESTIGACIÓN AECC

## INFORME DE CONTINGENCIA

### INVESTIGADOR PRINCIPAL

Alberto Martín Martín

### TÍTULO DEL PROYECTO

Búsqueda de nuevos marcadores pronóstico y oportunidades terapéuticas asociadas con la inestabilidad cromosómica

### FECHA DE CIERRE DE LABORATORIO O INICIO DEL PERIODO DE ACCESO RESTRINGIDO

16/03/2020

### FECHA PREVISTA DE REAPERTURA DE LA ACTIVIDAD EN EL LABORATORIO

03/06/2020

### BREVE RESUMEN DE ACTIVIDADES DESDE EL ÚLTIMO INFORME

El informe de contingencia solicitado fue realizado al poco tiempo de finalizar el estado de alarma, después de mi reincorporación al centro de trabajo. A continuación se detallan los experimentos que estaban en proceso y que actualmente ya hemos finalizado en su mayoría (los resultados obtenidos aparecen subrayados):

- **Generación de un modelo celular inducible de pérdida de expresión de TRMT61B** mediante shRNA con la idea de realizar experimentos de xenotransplante y llevar a cabo una estrategia *in vivo* de tipo terapéutico. Para ello primero comprobamos la capacidad tumorigénica de distintas líneas celulares (5 diferentes) en modelos de ratón más o menos inmunodeprimidos. En paralelo clonamos dos shRNA previamente testados, en un vector inducible por doxiciclina y comprobamos la eficacia del sistema *in vitro* con dos líneas celulares de melanoma distintas. En aquel momento quedó pendiente la inoculación de estas células en ratones inmunodeprimidos. A fecha de hoy, ya hemos finalizado los experimentos de xenotransplante cuyos resultados avalan el efecto antineoplásico tanto a nivel de tumor primario como de metástasis, en respuesta a la pérdida de expresión de TRMT61B en tumores incipientes.
- **Ensayos de rescate.** Para ello hemos diseñado una construcción de TRMT61B control y otra portadora de una



## INFORME DE CONTINGENCIA – ESTADO DE ALARMA

mutación puntual relacionada con la pérdida de actividad catalítica, ambas resistentes al efecto inhibitorio de dos shRNAs y al sistema CRISPR/Cas9. Esto ha requerido la introducción de 22 mutaciones puntuales. De igual modo que en el apartado anterior, estos experimentos han sido realizados si bien no hemos podido detectar reversión del fenotipo proliferativo tras la reintroducción de la forma silvestre de TRMT61B portadora de las mutaciones que le confieren resistencia a la acción inhibitoria de los sistemas shRNA y Crispr/Cas9.

- Hemos empezado a **analizar la expresión de TRMT61B en otros contextos tumorales** diferentes al melanoma. En concreto y en colaboración con la doctora Rocío Rodríguez Macías de las Universidad de Salamanca, estudios preliminares señalan una expresión diferencial de esta ARN metiltransferasa en colangiocarcinomas que continuaremos explorando en los próximos meses. De hecho, tras haber analizado unas 40 muestras derivadas de pacientes portadores de este tipo tumoral poco frecuente, hemos confirmado el incremento de la expresión de TRMT61B en relación al tejido control no tumoral.

-Para descartar el efecto **off-target** de los dos shRNA con los que hemos trabajado hasta la fecha, además de los experimentos de rescate, se ha procedido a repetir varios experimentos con dos shRNAs nuevos en distintas líneas celulares de melanoma. Los datos de viabilidad obtenidos con estos dos shRNAs adicionales, confirman los resultados anteriores.

- Finalmente, en colaboración con las doctoras Ana Rodríguez y Lara Fernández del IMDEA, empezaremos a realizar la **validación tanto *in silico* (datos del TCGA) como *in vitro* (colección de líneas de melanoma)** en distintas series tumorales, de una firma asociada a inestabilidad cromosómica, previamente descrita, para determinar su capacidad pronóstica. Estos análisis se han concluido satisfactoriamente y demuestran que la nueva firma genética descrita se asocia a inestabilidad cromosómica y predice la evolución de la enfermedad en algunos tipos tumorales.

### ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN EN EL PERIODO DE ALARMA

Durante el confinamiento realizamos videoconferencias periódicas para comentar trabajos relevantes relacionados con la investigación en curso, así como para fijar las prioridades de los abordajes experimentales pendientes. Del mismo modo avanzamos en la escritura de un manuscrito en el que se recogen los resultados obtenidos a lo largo de estos años en relación a la identificación y caracterización de TRMT61B como nuevo biomarcador de CIN con valor terapéutico y que esperamos publicar en los próximos meses.

### IMPACTO DEL ESTADO DE ALARMA EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Como consecuencia del cese total de actividad motivado por la Covid19, los experimentos que teníamos programados para los próximos meses, fundamentalmente los ensayos *in vivo* de xenotransplante, se han visto retrasados en su fecha de ejecución al menos 4 meses. Igualmente, las colaboraciones con los grupos del IMDEA y la Universidad de Salamanca quedaron paralizadas y volverán a retomarse tan pronto como la reanudación de la actividad investigadora lo permita. En cuanto a la parte *in vitro*, todas las líneas celulares en uso tuvieron que ser congeladas interrumpiéndose los experimentos en curso, en concreto los relativos a los ensayos de rescate.

### IMPACTO DEL ESTADO DE ALARMA EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN

Desde el día 12 de marzo todas las unidades y laboratorios de investigación del centro quedaron clausurados con la excepción de algunos servicios mínimos requeridos por ejemplo para el mantenimiento de las colonias de ratón



## INFORME DE CONTINGENCIA – ESTADO DE ALARMA

por parte del personal de animalario. A partir de la última semana de mayo se empezó a recuperar progresivamente la normalidad aunque el centro tardó varios meses más en volver a funcionar a pleno rendimiento ya que la jornada laboral quedó restringida al horario de mañana y en condiciones muchas veces de teletrabajo lo que imposibilitó durante algún tiempo la realización de actividades experimentales.

### CRONOGRAMA

- Cronograma original

OBJETIVOS		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5
1) Búsqueda de una firma CIN de alto valor diagnóstico/pronóstico en cáncer	1.1) Identificación de marcadores asociados con aneuploidía					
	1.2) Validación de la utilidad de la firma					
2) Análisis de las funciones esenciales y de la relación con cáncer y aneuploidía de Tpx2 y Aurora A	2.1) Estudio de la función no mitótica de Tpx2					
	2.2) Estudio in vivo de la sobreexpresión de Aurora-A					
3) Búsqueda de nuevas oportunidades terapéuticas asociadas con la Aurora-A y TPX2	3.1) Búsqueda de compuestos específicos de células que sobreexpresen Aurora-A					
	3.2) Búsqueda de compuestos que sinergicen con inhibición de Aurora-A					
	3.3) Búsqueda de compuestos que inhiban el papel no mitótico de Tpx2					
	3.4) Validación y caracterización de los compuestos identificados					

- Cronograma actualizado

OBJETIVOS		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5
1) Búsqueda de una firma CIN de alto valor diagnóstico/pronóstico en cáncer	1.1) Identificación y caracterización funcional de TRMT61B como potencial biomarcador asociado a CIN con valor clínico.					
	1.2) Validación de la utilidad de la firma					
2) Análisis de las funciones esenciales y de la relación con cáncer y aneuploidía de Tpx2 y Aurora A	2.1) Estudio de la función no mitótica de Tpx2					
	2.2) Estudio in vivo de la sobreexpresión de Aurora-A					
3) Búsqueda de nuevas	3.1) Búsqueda de compuestos					



## INFORME DE CONTINGENCIA – ESTADO DE ALARMA

oportunidades terapéuticas asociadas con la Aurora-A y TPX2	específicos de células que sobreexpresen Aurora-A					
	3.2) Búsqueda de compuestos que sinergicen con inhibición de Aurora-A					
	3.3) Búsqueda de compuestos que inhiban el papel no mitótico de Tpx2					
	3.4) Validación y caracterización de los compuestos identificados					

Por las dimensiones que ha cobrado el primero de los objetivos y la limitación de recursos materiales y humanos, los objetivos 2 y 3 se han parado momentáneamente (indicado en negro).

### PLAN DE CONTINGENCIA

- Plan de trabajo diseñado para poder abarcar los objetivos establecidos
- Revisión de objetivos inicialmente planteados (modificaciones, cancelaciones, incorporaciones)

Con la idea de hacer frente a las trabas impuestas por el confinamiento domiciliario, decidimos priorizar la realización de los experimentos *in vivo* que estimamos son fundamentales para el aspecto traslacional del proyecto relacionado con TRMT61B. Por este motivo, y en cuanto recibimos la aprobación por parte de la unidad de animalario del centro, se empezaron a establecer los cruces necesarios para la generación de los animales que usamos en los experimentos *in vivo* y que, según lo programado, se iniciaron a principios-mediados de agosto, lo que nos supuso un retraso de unos 4-5 meses respecto a la fecha inicialmente prevista. Si bien teníamos pensado inyectar dos líneas celulares distintas, decidimos reducir la complejidad experimental a un único modelo celular y así minimizar el número de ratones necesarios para acelerar el proceso.

Por lo que respecta al análisis de la expresión de TRMT61B en distintos contextos tumorales, pudimos retomar el contacto con los distintos colaboradores (Dra. Rocío Rodríguez Macías de la USAL y los Dres. Gema Moreno y Juan F. García del Hospital MD Anderson) a finales del año pasado- principios de 2021, para finalizar los estudios pendientes.

En cuanto a la parte *in vitro*, fijamos dos objetivos prioritarios:

- 1º) **Ensayos de rescate.** Debido a que nuestra aproximación experimental requiere el uso de la unidad de citometría del centro para la separación de las poblaciones celulares de interés, quedamos a la espera del restablecimiento del servicio. Afortunadamente, la unidad empezó a funcionar con normalidad a principios del mes de julio por lo que no tuvimos que recurrir a servicios externos pudiendo realizar los experimentos programados entre los meses de octubre y noviembre de 2020.
- 2º) **Ensayos de sobreexpresión.** La idea era analizar el impacto de la sobreexpresión de TRMT61B y de un mutante catalítico de este enzima en la proliferación, función mitocondrial y cariotipo de 3 líneas celulares distintas. Estudios preliminares del grupo señalan que niveles elevados de TRMT61B son contraproducentes para la división celular. Sin embargo, tuvimos que realizar nuevos ensayos que nos permitieran confirmar estos resultados y abordar otros aspectos de la biología celular igualmente relevantes. Nuestra estimación inicial de 3-4 meses se ajustó a la realidad y pudimos concluir los ensayos previstos.



## INFORME DE CONTINGENCIA – ESTADO DE ALARMA

Finalmente, la segunda línea de investigación en marcha del proyecto, trataba sobre la **validación *in vitro* e *in silico*** de una nueva firma genética asociada a inestabilidad cromosómica identificada con anterioridad. Para ello contamos con la colaboración de las doctoras Ana Rodríguez y Lara Fernández del IMDEA, con las que retomamos el contacto a finales del año pasado para finalizar los ensayos que quedaron pendientes.

Como se ha señalado anteriormente, el plan de contingencia que aparece descrito, ha servido para compensar los inconvenientes debidos al parón impuesto por el confinamiento y nos ha permitido enviar a publicar un primer trabajo relacionado con la utilidad de TRMT61B como potencial diana terapéutica para el tratamiento de los tumores con mayor inestabilidad cromosómica, a priori más agresivos. Además, estamos a punto de finalizar la escritura de un segundo manuscrito relativo a la identificación y validación de la firma genética asociada a inestabilidad cromosómica, y que enviaremos a publicar a la mayor brevedad posible (a finales de verano como límite máximo). Los próximos meses serán claves para poder llevar a cabo nuevos abordajes experimentales derivados del proceso de revisión por pares de los 2 artículos pendientes de publicación.

### ESTIMACIÓN DE RETRASO EN LA DURACIÓN DEL PROYECTO

De acuerdo a lo anteriormente expuesto calculamos en, como mínimo, 4 meses de retraso el impacto que el confinamiento haya podido causar en el desarrollo de los distintos abordajes, con especial relevancia en el caso de los ensayos *in vivo*, obligándonos a prescindir de los ratones ya generados y a poner cruces para obtener nuevos animales. También los ensayos *in vitro* se vieron afectados como consecuencia de la congelación de las líneas celulares lo que supuso volver a descongelar y expandir los distintos cultivos para proceder a su modificación genética mediante infecciones lentivirales y a la posterior separación de las poblaciones celulares por técnicas de citometría de flujo.

- Este documento debe presentarse en formato PDF.
- La longitud máxima de este documento no debe exceder las 7 páginas, incluida esta primera página y la cláusula de protección de datos. Los documentos sin la cláusula de protección de datos no serán considerados.
- Es imprescindible utilizar Arial 10, interlineado 1.5, margen 1.27

*Le informamos que Fundación Científica AECC (FCAECC), y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) con domicilio en C/ Teniente Coronel Noreña, nº30, Código Postal 28045, Madrid, tratarán los datos de carácter personal relativos a los investigadores facilitados junto con las solicitudes para la convocatorias, así como los derivados de la relación, para la evaluación y valoración de la solicitud presentada y, en caso de ser seleccionada, para el mantenimiento, seguimiento, control y gestión del programa seleccionado. La base de legitimación del tratamiento es el cumplimiento de una relación contractual,*





## INFORME DE CONTINGENCIA – ESTADO DE ALARMA

por lo que el suministro de los datos con este fin es obligado y de lo contrario, se impediría el cumplimiento de la citada relación contractual. Los datos de las candidaturas seleccionadas serán conservados conforme a los fines mencionados durante todo el tiempo en que el contrato esté vigente y, aún después, durante todo el tiempo exigido por la legislación aplicable y hasta que prescriban las eventuales responsabilidades derivadas del contrato. Del mismo modo, los datos personales incluidos en las candidaturas no seleccionadas, serán asimismo conservados y podrán ser utilizados por la FCAECC y la AECC con la finalidad de mantenerles informados sobre las actividades y noticias relacionadas con su actividad. Le informamos que sus datos, en caso de resultar una candidatura seleccionada, podrán ser publicados en las memorias de actividades realizadas al efecto por la FCAECC y la AECC así como en medios de comunicación, web de la FCAECC y AECC así como redes sociales en las que participen FCAECC y AECC. Igualmente sus datos podrán ser cedidos a los patrocinadores de los proyectos en caso de ser requeridos por estos para la justificación y solvencia técnica en base al interés legítimo entre el cedente y el cesionario para el cumplimiento de la relación contractual con el solicitante. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación y portabilidad de tus datos en cualquier momento a través de una solicitud por correo electrónico al Delegado de Protección de Datos de AECC al siguiente e-mail: [dpo\\_aecc@aecc.es](mailto:dpo_aecc@aecc.es). Igualmente, en caso de que la candidatura presentada no sea seleccionada, los interesados podrán revocar en cualquier momento su consentimiento para la conservación de sus datos mediante una solicitud por correo electrónico a la dirección de correo electrónico mencionada anteriormente. Por último, puede reclamar ante la Agencia Española de Protección de datos en [www.agpd.es](http://www.agpd.es) si entiende vulnerados sus derechos.

