

## CONVENIO ESPECIFICO DE COLABORACIÓN PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE TÍTULO

### “Evaluation and development of Personalised Therapies for Collagen VI-related Myopathies”

En Barakaldo, a 9 de noviembre de 2022

#### REUNIDOS

De una parte, la Dra. Mar Mendibe Bilbao, con DNI 78869222Z en calidad de Directora Científica y apoderado de la **ASOCIACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA BIOCRUCES BIZKAIA (BIOCRUCES BIZKAIA)**, con CIF G95756334 y domicilio social en Edif. Biocruces Bizkaia, Plaza Cruces, s/n, 48903 Barakaldo e inscrita en el registro general de Asociaciones con número AS/B/18363/2014, conforme al poder otorgado en virtud de apoderamiento ante D. Juan Ignacio Bustamante Esparza, Notario del Ilustre Colegio del País Vasco, con residencia en Bilbao, en fecha 24 de marzo de 2022, que consta con el N° 1.040 de su Protocolo.

Y de otra, Dña. Noelia Canela, mayor de edad, de nacionalidad española, con DNI 47757392P Presidenta y representante legal de **LA FUNDACIÓN NOELIA**, con CIF/NIF G55664387. y domicilio social en RIPOLLÉS 38, 43894, CAMARLES (en adelante Fundación Noelia o el Colaborador).

En adelante, conjuntamente “las Partes”, se reconocen recíprocamente la plena capacidad jurídica de obrar, así como la representación que respectivamente ostentan, asegurando que continúan vigentes en esta fecha sus respectivos apoderamientos, por no haber sido revocados ni renunciados, y que tienen atribuidas las facultades suficientes para contratar y obligarse, por lo que, a tal efecto,

#### EXPONEN

**PRIMERO.** - Que BIOCRUCES BIZKAIA es el Instituto de Investigación Sanitaria de las Organizaciones Sanitarias de Osakidetza en Bizkaia, con núcleo en el Hospital Universitario de Cruces, con una consolidada trayectoria docente e investigadora, que tiene como objetivos la promoción de la Investigación Biomédica, Epidemiológica, de Salud Pública y en Servicios Sanitarios, así como la fundamentación científica de los programas y políticas del sistema sanitario y, el fomento de la investigación traslacional, entendida como la investigación orientada a acelerar el traslado de los conocimientos científicos a la práctica clínica, según recomendaciones internacionales.

Las entidades que conforman BIOCRUCES BIZKAIA son el Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Osakidetza, BIOEF, la UPV/EHU y BBK FUNDAZIOA.

**SEGUNDO.** - Que la Fundación Noelia es una entidad sin ánimo de lucro y que tiene como objetivo promover y financiar líneas de investigación, que puedan contribuir en el desarrollo de tratamientos para el cuidado de la Distrofia Muscular por déficit de colágeno VI, así como en el conocimiento de la misma.

**TERCERO.** – Que la Fundación Noelia desea colaborar con BIOCRUCES BIZKAIA de una manera científica en el desarrollo del proyecto de investigación denominado: **“Evaluation and development of Personalised Therapies for Collagen VI-related Myopathies”**.

**CUARTO.**- Que, por todo ello, ambas partes, reconociéndose mutuamente la capacidad suficiente para contratar y obligarse, acuerdan suscribir el presente convenio de colaboración de ayuda a la investigación que sujetan a las siguientes:

## ESTIPULACIONES

### PRIMERA. - OBJETO.

Constituye el objeto del presente convenio el establecimiento de las condiciones generales por las que se regirá la colaboración económica a realizar por la Fundación Noelia a favor de BIOCRUCES BIZKAIA, destinada a colaborar en la línea de investigación en el proyecto **“Evaluation and development of Personalised Therapies for Collagen VI-related Myopathies”** (en adelante, “el Proyecto”).

El Proyecto tiene por objetivo la Evaluación y desarrollo de terapias personalizadas para distrofia musculares por déficit de colágeno VI.

Se adjunta como **Anexo I** con la descripción detallada del proyecto.

El Proyecto está liderado por la Dra. Virginia Arechavala Gomeza, Investigadora Principal del Proyecto y Coordinadora del Grupo de Investigación de Enfermedades Neuromusculares de BIOCRUCES BIZKAIA. La investigadora principal se compromete a reportar a Fundación Noelia un informe/reunión cada 6 meses sobre la evolución del proyecto.

### SEGUNDA. – DURACIÓN.

El presente Acuerdo entrará en vigor en la fecha indicada en el encabezamiento y tendrá una duración inicial de dos años, pudiendo ser prorrogado posteriormente si las Partes lo acordaran por escrito, no pudiendo tener una duración superior a cinco años en total desde la entrada en vigor del Acuerdo.

No obstante, cualquiera de las Partes podrá, previa comunicación por escrito a la otra Parte y con treinta (30) días naturales de antelación, cesar en su colaboración en el marco del presente Acuerdo, sin perjuicio de su obligación de cumplir con cualquier compromiso que hubiera adquirido con carácter previo a la citada comunicación. La

otra Parte podrá exigir dicho cumplimiento, sin perjuicio de las indemnizaciones que pudieran reclamar al respecto.

Serán causas de resolución del presente Acuerdo, además de las generales de la Ley, las siguientes:

- a) El mutuo consentimiento de las Partes.
- b) La finalización del Proyecto.
- c) En general, en caso de incumplimiento por cualquiera de las Partes de sus respectivas obligaciones contractuales.
- d) Por cualquier circunstancia justificada ajena a las Partes que imposibilite el cumplimiento de las obligaciones adoptadas.

Ninguna de las Partes será responsable del incumplimiento o retraso en la ejecución de las obligaciones aquí contempladas siempre y cuando sea causado por circunstancias que van más allá de un control razonable o que hacen su ejecución impracticable.

En caso de terminación del Acuerdo, cualquiera que fuere la causa, cada una de las Partes deberá entregar a la otra un informe escrito que incluya la evaluación y los resultados obtenidos hasta la fecha por parte de su equipo investigador.

En caso de resolución del convenio se mantendrán en vigor las cláusulas correspondientes a confidencialidad, protección de datos y propiedad de los resultados.

### **TERCERA. – ASPECTOS ECONÓMICOS**

Que, la Fundación Noelia se compromete a aportar 74.433,05 €, destinados a sufragar dos años del contrato postdoctoral de un o una investigadora. Se adjunta Memoria Económica como **Anexo II**.

En virtud del presente convenio, las cantidades serán abonadas mediante transferencia bancaria en noviembre/diciembre de cada año a la cuenta corriente, titularidad de BIOCRUCES BIZKAIA:

- IBAN: ES30 2095 0611 0091 1375 7184
- Entidad: KUTXABANK, S.A.
- Código SWIFT: BASKES2SBXXX

Se hace constar expresamente la aceptación por BIOCRUCES BIZKAIA de la presente colaboración económica para realizarla con el exclusivo fin expuesto en el presente convenio.

De la misma manera BIOCRUCES BIZKAIA declara que la colaboración recibida no implica compromiso alguno por su parte frente a la Fundación Noelia a excepción del compromiso de difundir dicha colaboración por cualquier medio que le sea posible.

#### **CUARTA. - CONFIDENCIALIDAD PROTECCIÓN DE DATOS.**

Para la correcta ejecución del Proyecto, las partes podrían eventualmente acceder a datos de carácter personal protegidos por Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos –RGPD-). Por lo que, las partes, se comprometen a que el uso y tratamiento de los mismos será acorde con las actuaciones necesarias para el desarrollo del Proyecto, según las instrucciones que sean facilitadas en cada momento.

Todas las Partes que fueran a tener acceso, se comprometen a regular dicho tratamiento de datos personales mediante la firma del correspondiente Acuerdo de Tratamiento de Datos, que pasará a ser un anexo del presente Acuerdo.

Asimismo, las Partes asumen la obligación de guardar secreto profesional sobre cuanta información pudieran recibir, gestionar y articular con relación a los datos personales y a no comunicarlos a terceros, así como a destruirlos, cancelarlos o devolverlos en el momento de la finalización de la colaboración entre las Partes, así como a aplicar las medidas de seguridad necesarias, de conformidad con la legislación vigente.

En cuanto a los datos personales de los representantes de las Partes serán tratados, respectivamente, por las entidades que se identifican en el encabezamiento, que actuarán, de forma independiente, como responsables del tratamiento de los mismos. Dichos datos serán tratados para dar cumplimiento a los derechos y obligaciones contenidas en este Acuerdo, sin que se tomen decisiones automatizadas que puedan afectar a los citados representantes. En consecuencia, la base jurídica del tratamiento es dar cumplimiento a la mencionada colaboración, siendo dicho fin estrictamente necesario para ejecutar el presente Convenio.

Los datos se mantendrán mientras esté en vigor la colaboración que aquí se estipula, siendo tratados únicamente por las partes y aquellos terceros a los que aquéllas estén legal o contractualmente obligados a comunicarlos (como es el caso de terceros prestadores de servicios a los que se haya encomendado algún servicio vinculado con la gestión o ejecución del Proyecto).

## QUINTA. - PROPIEDAD INTELECTUAL.

Por "Resultados" se entiende toda información o resultado generado por cualquier Parte, o por un tercero que trabaje para él, en la ejecución del Proyecto, así como el producto o productos finales resultantes del mismo.

Cada parte continuará siendo propietaria y titular de los conocimientos, equipos, sistemas, ensayos, programas, normativas, especificaciones, pruebas de investigación, procesos de ejecución y cualquier otro know-how siempre y cuando sean anteriores en propiedad y titularidad a la realización del presente Proyecto.

En ningún caso las cláusulas del presente convenio suponen la cesión o transmisión de cualesquiera derechos de propiedad intelectual o industrial titularidad de BIOCRUCES BIZKAIA.

## SEXTA. - MISCELÁNEA

### 10.1 INTEGRIDAD

Este Acuerdo anula cualquier otro acuerdo, verbal o escrito, existente entre las Partes relativo al objeto y estipulaciones del presente Acuerdo.

### 10.2 NULIDAD PARCIAL

La nulidad de cualquiera de las estipulaciones no esenciales de este Acuerdo no acarreará la nulidad del Acuerdo en su totalidad.

### 10.3 MODIFICACIONES DEL ACUERDO

Ninguna modificación, alteración o adición a este Acuerdo será válida a menos que esté firmada por las Partes. Las aprobaciones o consentimientos aquí establecidos deberán también constar por escrito.

Con independencia de lo anterior, las Partes se obligan recíprocamente a promover y completar la adaptación de este Acuerdo cuando ello fuere necesario como consecuencia de una modificación legislativa (legal o reglamentaria) o una alteración relevante de la interpretación y aplicación que de la misma llevan a cabo los tribunales de justicia o las autoridades administrativas competentes.

### 10.4 CESIÓN DEL ACUERDO

Las Partes no podrán ceder el Acuerdo o parte del mismo a terceros, o los derechos y obligaciones que surgen del mismo, salvo que, con carácter previo y por escrito, la otra Parte otorgue su consentimiento. En todo caso, la cesión supondrá que el cedente y cesionario responderán solidariamente frente a la otra Parte por cualquier concepto relativo al presente Acuerdo.

**SÉPTIMA. – REGULACIÓN Y JURISDICCIÓN.**

El presente Convenio tiene naturaleza privada. Las partes se comprometen a resolver amigablemente cualquier diferencia que sobre el mismo pueda surgir.

En el caso de no ser posible una solución amigable y resultar procedente litigio judicial, éstas renuncian expresamente a cualquier fuero que pudiera corresponderles y se someten a la jurisdicción y competencia de los Juzgados y Tribunales de Barcelona.

Y en prueba de conformidad con cuanto antecede, las partes intervinientes firman el presente Convenio electrónicamente, en el lugar y fecha arriba reseñados.

<b>Por BIOCRUCES BIZKAIA:</b>	<b>Por la Fundación Noelia:</b>
Dra. Mar Mendibe Bilbao Directora Científica	Dña. Noelia Canela Presidenta

## RESUMEN Y OBJETIVOS DEL PROYECTO:

**IP:** Virginia Arechavala Gomeza

**TÍTULO (COLLABLOT-RNA):** Evaluación y desarrollo de terapias personalizadas para distrofia musculares por déficit de colágeno VI

### INTRODUCCION

---

Las distrofias musculares asociadas al colágeno (COL6-RD) se deben a mutaciones en los genes del colágeno VI (*COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3*) que resultan en alteraciones de la expresión del colágeno VI en la matriz extracelular (1). El diagnóstico genético de la enfermedad es complicado por el gran tamaño de los genes implicados (2) y los métodos de evaluación de la expresión del colágeno VI no son cuantitativos (3, 4). Tampoco hay, por el momento, tratamiento específico para estos pacientes, pero hay tratamientos potenciales en desarrollo que se basan, en su mayoría, en la aplicación de terapias de ácidos nucleicos (tanto edición génica como otros nucleótidos terapéuticos) (5-10).

Nuestro grupo tiene experiencia tanto en el desarrollo de terapias de ácidos nucleicos para otras enfermedades neuromusculares (11-13) cómo en el desarrollo y validación de métodos de evaluación de proteínas musculares en un formato que permitir la evaluación preclínica de posibles tratamientos (14, 15).

### OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

---

Nuestro objetivo es desarrollar un método para cuantificar la expresión de colágeno VI en un formato de placas de cultivo celular, para poder evaluar muestras de pacientes COL6-RD y terapias que aspiren a modificar esta expresión. Asimismo, aspiramos a evaluar terapias personalizadas para algunos de estos pacientes por medio del diseño de terapias de ácidos nucleicos.

**Objetivo 1:** Desarrollar y validar un método de evaluación en placa de la expresión de colágeno VI en cultivos celulares (collablot).

**Objetivo 2:** Diseñar y evaluar distintas terapias de ácidos nucleicos para modular la expresión de colágeno VI

#### Metodología

Usaremos cultivos celulares de pacientes (fibroblastos) para desarrollar y optimizar el collablot. Una vez desarrollado, estudiaremos un mayor número de muestras de pacientes y compararemos los resultados con otros métodos para su validación.

Tras evaluar las mutaciones presentes en los fibroblastos recogidos, seleccionaremos aquellas susceptibles de corrección por distintas terapias de ácidos nucleicos para diseñar posibles terapias y evaluarlas, por medio de nuestro nuevo método así como métodos standard.



El desarrollo de un método de cuantificación de colágeno VI podría beneficiar a un gran número de pacientes COL6-RD y acelerar la evaluación de posibles terapias. Aunque el diseño de terapias de ácidos nucleicos para mutaciones específicas sería aplicable sólo a algunos pacientes, el proceso de diseño y su evaluación nos permitiría aprender cómo aplicar estas terapias a más pacientes en el futuro.

### Publicaciones (en negrita, las de nuestro grupo)

---

1. Bonnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(7):379-90.
2. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(10):635-49.
3. Jimenez-Mallebrera C, Maioli MA, Kim J, Brown SC, Feng L, Lampe AK, et al. A comparative analysis of collagen VI production in muscle, skin and fibroblasts from 14 Ullrich congenital muscular dystrophy patients with dominant and recessive COL6A mutations. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(9-10):571-82.
4. Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Awaya A, Suzuki Y, Noguchi S, et al. Ullrich disease due to deficiency of collagen VI in the sarcolemma. *Neurology*. 2004;62(4):620-3.
5. Bolduc V, Zou Y, Ko D, Bönnemann CG. siRNA-mediated Allele-specific Silencing of a COL6A3 Mutation in a Cellular Model of Dominant Ullrich Muscular Dystrophy. *Molecular therapy Nucleic acids*. 2014;3(2):e147-e.
6. Usuki F, Yamashita A, Kashima I, Higuchi I, Osame M, Ohno S. Specific inhibition of nonsense-mediated mRNA decay components, SMG-1 or Upf1, rescues the phenotype of Ullrich disease fibroblasts. *Mol Ther*. 2006;14(3):351-60.
7. Gualandi F, Manzati E, Sabatelli P, Passarelli C, Bovolenta M, Pellegrini C, et al. Antisense-induced messenger depletion corrects a COL6A2 dominant mutation in Ullrich myopathy. *Hum Gene Ther*. 2012;23(12):1313-8.
8. Aguti S, Bolduc V, Ala P, Turmaine M, Bonnemann CG, Muntoni F, et al. Exon-Skipping Oligonucleotides Restore Functional Collagen VI by Correcting a Common COL6A1 Mutation in Ullrich CMD. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;21:205-16.
9. Marrosu E, Ala P, Muntoni F, Zhou H. Gapmer Antisense Oligonucleotides Suppress the Mutant Allele of COL6A3 and Restore Functional Protein in Ullrich Muscular Dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:416-27.
10. Bolduc V, Foley AR, Solomon-Degefa H, Sarathy A, Donkervoort S, Hu Y, et al. A recurrent COL6A1 pseudoexon insertion causes muscular dystrophy and is effectively targeted by splice-correction therapies. *JCI insight*. 2019;4(6):e124403.
11. **Arechavala-Gomez V, Graham IR, Popplewell LJ, Adams AM, Aartsma-Rus A, Kinali M, et al. Comparative analysis of antisense oligonucleotide sequences for targeted skipping of exon 51 during dystrophin pre-mRNA splicing in human muscle. *Hum Gene Ther*. 2007;18(9):798-810.**
12. **Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, Cirak S, Hunt D, Adkin C, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):918-28.**
13. **Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*. 2011;378(9791):595-605.**
14. **Ruiz-Del-Yerro E, Garcia-Jimenez I, Mamchaoui K, Arechavala-Gomez V. Myoblots: dystrophin quantification by in-cell western assay for a streamlined development of Duchenne muscular dystrophy (DMD) treatments. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(5):463-73.**
15. **Soblechero-Martin P, Albiasu-Arteta E, Anton-Martinez A, de la Puente-Ovejero L, Garcia-Jimenez I, Gonzalez-Iglesias G, et al. Duchenne muscular dystrophy cell culture models created by CRISPR/Cas9 gene editing and their application in drug screening. *Scientific reports*. 2021;11(1):18188.**



## ANEXO II – MEMORIA ECONÓMICA

Proyecto: "Evaluation and development of Personalised Therapies for Collagen VI-related Myopathies" liderado por la Dra. Virginia Arechavala Gomeza.

### DETALLE ECONÓMICO PREVISTO FONDOS A TRANSFERIR

- Coste anual de un investigador/a posdoctoral básico con contrato científico técnico .....35.109,93 €
- **Total por dos años ..... 70.219,86 €**
- Gastos de administración (6%) .....4.213,19 €

**TOTAL FONDOS ..... 74.433,05 €**

### PAGOS:

- 1º. NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2022:.....37.216,53 €
- 2º. NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2023:.....37.216,52 €