

## CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER Y FUNDACIÓN PÚBLICA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL – ALEJANDRO OTERO EN MATERIA DE AYUDAS A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER LAB AECC

En Madrid, a 2 de octubre de 2023

### REUNIDOS

De una parte, | \_\_\_\_\_, domicilio a estos efectos  
en la calle \_\_\_\_\_  
De otra, D./Dña. | \_\_\_\_\_ domicilio a efectos en Avda. de  
Y de otra, D./Dña. \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ y domicilio a efectos en C/

### INTERVIENEN

Dña. \_\_\_\_\_, en nombre y representación de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (en adelante, la “Fundación”), con CIF ( \_\_\_\_\_ y domicilio en la calle \_\_\_\_\_ actúa en su condición de Directora General, y en virtud de las facultades que le fueron conferidas en virtud de Escritura otorgada ante el Notario de Madrid, | \_\_\_\_\_ m \_\_\_\_\_) de su protocolo.

D./Dña. Sarah Eilis Biel Gleeson en nombre y representación de la **Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental – Alejandro Otero** (en adelante, el “Centro”); siendo esta, según el acuerdo de colaboración firmado el 14 de marzo de 2012 entre la consejería de Salud de la Junta de Andalucía, la Universidad de Granada y el Servicio Andaluz de Salud, la entidad gestora del Instituto de investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA) donde se realizará la investigación que recoge este convenio, con CIF \_\_\_\_\_ (FIBAO) y domicilio en \_\_\_\_\_ FIBAO) actúa en su condición de Directora Gerente y de las facultades que le fueron conferidas en virtud de Escritura otorgada ante el Notario de Granada D./Dña. \_\_\_\_\_ de su protocolo.

Y, D./Dña. \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_ y domicilio en \_\_\_\_\_ a los efectos de garantizar el conocimiento y aceptación por su parte del contenido del presente documento (en adelante, el/la “Investigador/a”).

Cada una de las Partes intervinientes (en adelante, de forma conjunta, las “Partes” y cada una de ellas, la “Parte”) de forma individual declaran poseer la capacidad jurídica y de obrar suficiente para formalizar el presente Convenio de colaboración empresarial (en adelante, el “Convenio”), en el marco del 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 (en adelante, la “Ley 49/2002”) y, en consecuencia,

### EXPONEN



**Primero.** Que la Fundación es una entidad de nacionalidad española con fines no lucrativos que tiene como fines principales la promoción y desarrollo de actividades encaminadas a fomentar, mejorar, orientar y difundir el estudio y la investigación científica del cáncer, en cualquiera de sus manifestaciones y aspectos, siendo beneficiarias de tales fines todas las personas sin distinción de edad, sexo o raza.

**Segundo.** Que el Centro es una entidad de nacionalidad española, cuya finalidad, entre otras, es el desarrollo de actividades relacionadas con la investigación oncológica. El Centro tiene la consideración de entidad beneficiaria del mecenazgo de acuerdo con lo señalado en la Ley 49/2002.

**Tercero.** Que la Fundación con fecha 10 de noviembre de 2022, publicó las bases de la convocatoria para la adjudicación de ayudas Lab AECC 2023 (en adelante, "Convocatoria"), copia de las cuales se adjunta como Anexo 1 al presente Convenio, formando parte inseparable del mismo. Dicha Convocatoria tiene la finalidad de apoyar a grupos emergentes para consolidar sus líneas de investigación mediante la concesión de ayudas financieras por parte de la Fundación a proyectos de investigación de calidad en cáncer, con clara orientación traslacional que se realicen en su totalidad en España.

**Cuarto.** Que el Patronato de la Fundación, en su reunión del día 20 de julio de 2023, informado de los resultados de la evaluación de la Subdivisión de Coordinación y Evaluación de la Agencia Estatal de Investigación (en adelante, "AEI"), acordó la adjudicación de una ayuda Lab AECC 2023 (en adelante, "Ayuda") dentro de la Convocatoria, al proyecto de investigación con código LABAE234749ZAFR (en adelante, "Código"), y de título "Genética de precisión para el tratamiento del cáncer de páncreas quimiorresistente" (en adelante, el "Proyecto") dirigido y coordinado por el/la Investigador/a principal, Dr./Dra. María de la Paz Zafra Martín del Departamento del Grupo "TEC16: Terapias Avanzadas: Diferenciación, Regeneración y Cáncer" de ibs.GRANADA del Centro.

**Quinto.** Que el Centro, es una entidad constituida sin ánimo de lucro, cuyo patrimonio se encuentra afectado, de modo duradero, al desarrollo de la docencia, la investigación científica y el desarrollo tecnológico en Ciencias de la Salud y que se encuentra incluida entre las entidades beneficiarias del mecenazgo relacionadas en los artículos 24 y 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. Además, es responsable del apoyo y gestión de la investigación en los centros e instituciones sanitarias públicas de las provincias de Almería, Granada y Jaén, según el convenio suscrito con el Sistema Andaluz de Salud (SAS) el 7 de Febrero de 2012; y está interesada en que se lleve a cabo la investigación acordada con la Fundación en su propia Institución y en colaboración con las Instituciones Colaboradoras, recibiendo la Ayuda descrita en el apartado anterior en los términos y condiciones que se recogen en el presente documento.

**Sexto.** Que el Centro y el ibs.GRANADA) disponen de un Convenio firmado con fecha 14 de marzo de 2012 por el cual ibs.GRANADA delega en el Centro para su gestión de investigación y particularmente se recoge en la cláusula primera y segunda que los/las investigadores/as de ibs.GRANADA, podrán solicitar proyectos de investigación a través del Centro y utilizar sus instalaciones para proyectos de investigación.

**Séptimo.** Que es intención de las Partes formalizar el presente Convenio de colaboración empresarial (en adelante, el "Convenio") para regular la concesión de la Ayuda por parte de la Fundación al Centro para el desarrollo del Proyecto y con el objetivo de dar cumplimiento a los fines relacionados con la actividad principal de la Fundación, según se señala en el Expositivo



Primero, y bajo las previsiones de la Ley 49/2002. Todo ello con sujeción a los pactos y condiciones establecidos en las siguientes:

## CLÁUSULAS

### Primera. Objeto.

**1.1** El Convenio tiene por objeto regular el régimen jurídico por el cual la Fundación concede la Ayuda, tal y como este término se define en la cláusula cuarta del Convenio, para la realización del Proyecto, dirigido y coordinado por el/la Investigador/a, así como todo el conjunto de derechos y obligaciones que regularán la relación entre las Partes para asegurar el correcto uso de la Ayuda y el cumplimiento del Proyecto.

**1.2** La Fundación concede una Ayuda de trescientos mil (300 000) euros brutos al año distribuidos en tres (3) años, repartidos a razón de cien mil (100 000) euros brutos al año, automáticamente renovables, conforme a lo expuesto en la cláusula cuarta, para la realización del Proyecto, en las condiciones especificadas en el Convenio y cuyos contenidos principales, de orden técnico y económico, se recogen en la memoria científica y económica presentadas a la Convocatoria por el/la Investigador/a, y que se adjuntan a este Convenio (Anexo 2 y 3), formando parte inseparable del mismo.

### Segunda. Responsabilidades del/de la Investigador/a.

**2.1** Tal y como se indica en el Exponendo cuarto, el Proyecto será realizado bajo la dirección y coordinación del/de la Investigador/a que, como tal, es el responsable del mismo y quien asume el compromiso de la consecución de los objetivos previstos en la memoria científica y económica (Anexos 2 y 3) presentados a la Convocatoria, de su justificación y seguimiento.

**2.2** El/la Investigador/a acredita tener la formación científica y experiencia requerida para responsabilizarse de la realización del Proyecto y colaborará con la Asociación Española Contra el Cáncer (en adelante, la "Asociación") y con la Fundación, dada su condición de entidades sin ánimo de lucro, de manera puntual y cuando éstas así lo requieran, sobre cuestiones en las que es experto y que guarden relación con las líneas de investigación que se desarrollan en el Proyecto, sirviendo de apoyo a la labor de información que realiza la Asociación frente a la sociedad. Adicionalmente, y sin perjuicio de lo señalado en la cláusula séptima, una vez finalizado el Proyecto, el/la Investigador/a participará en el simposio anual que organiza la Fundación, si así se requiere, en el que se harán públicos los resultados más destacados del mismo.

**2.3** El/la Investigador/a junto con otros adjudicatarios de los proyectos beneficiarios de ayudas a la investigación oncológica de la Fundación, participará en aquellos actos en los que sea requerido por la Fundación o la Asociación.

**2.4** El/la Investigador/a tendrá como interlocutor a la persona designada por la Fundación, que podrá asesorarse por las personas u organismos que considere necesario para ello.

**2.5** El/la Investigador/a con el apoyo del Centro, se compromete a gestionar y obtener los permisos y autorizaciones pertinentes de conformidad con la naturaleza del Proyecto y a iniciar el mismo sólo cuando disponga de éstas. El/la Investigador/a mantendrá informada a la Fundación de la evolución de las citadas autorizaciones, especialmente si se produce algún retraso o dificultad que pueda suponer una demora en el cumplimiento de los objetivos del Proyecto y remitirá copia de las mismas a la Fundación, una vez que estén en su poder.

**2.6** El/la Investigador/a y/o el Centro mantendrá informada a la Fundación de cualquier solicitud y/u obtención de financiaciones diferentes adicionales a la proporcionada por la Fundación y regulada en este Convenio que hayan sido tramitadas, bien antes de la presentación del Proyecto o de la firma del presente Convenio o bien durante el desarrollo del Proyecto, y que afecten al



mismo, ya que deberán obtener la aprobación previa por escrito por parte de la Fundación, a los efectos, entre otros, de considerar si tal ayuda económica pudiera vulnerar alguno de los términos establecidos en este Convenio.

**2.7** En el caso de pretenderse la recepción de ayuda económica de terceros, deberá comunicarse previamente por escrito a la Fundación. De igual manera, no puede participar en la recaudación de fondos de terceros para el Proyecto sin el consentimiento previo por escrito de la Fundación.

**2.8** El/la Investigador/a deberá de adherirse a la *Política de Integridad Científica y Buenas Prácticas* (Anexo 4) y a la *Política de Open Access* de la Fundación (Anexo 5).

**2.9** El/la Investigador/a colaborará facilitando material divulgativo del Proyecto, que podrá ser difundido por la Fundación. y la Asociación. Además, el/la Investigador/a informará a la Fundación de los artículos científicos en el momento de la aceptación y previo a su publicación para poder gestionar su comunicación en coordinador con el Centro de Investigación y la Asociación.

**2.10** En todo caso, el/la Investigador/a tendrá la obligación de participar en aquellos actos institucionales y de divulgación en los que sea requerido como asistencia a las jornadas o eventos enfocados a la divulgación científica del Proyecto.

### **Tercera. Obligaciones del Centro de Investigación.**

El Centro se obliga a:

**3.1** Asegurar que la Ayuda se destine a los fines que se señalan en el Proyecto y asesorar y colaborar con el/la Investigador/a al objeto de maximizar, de la forma más adecuada y eficiente, la utilización de la Ayuda concedida por la Fundación.

**3.2** Cumplir y asegurar el cumplimiento, con carácter general, de cuantas obligaciones legales resulten de aplicación como consecuencia de la suscripción del presente Convenio, en especial, a título enunciativo pero no limitativo, de las de carácter laboral, administrativo, fiscal o de seguridad social, tanto del/de la Investigador/a como cada uno de los miembros del grupo de investigación, incluyendo a aquellos contratados con cargo a la Ayuda recibida desde la Fundación de acuerdo con la normativa vigente en cada momento e incluyendo, sin carácter limitativo, convenios colectivos y normativa de seguridad y salud (prevención de riesgos laborales y protección de la salud).

**3.3** Asegurarse y supervisar que los miembros del grupo investigador conozcan y actúen conforme a las obligaciones establecidas en aquello que corresponda bajo el presente Convenio.

**3.4** En colaboración con el/la Investigador/a, supervisar el desarrollo y cumplimiento de las actividades de investigación señaladas en el Proyecto. El Centro deberá informar a la Fundación de cualquier incumplimiento, desviación o anomalía significativa en los planes y presupuestos previstos en el Proyecto que pueda afectar al desarrollo del mismo.

**3.5** El Centro, incluyendo a sus investigadores/as, se compromete a difundir la colaboración de las entidades que hayan participado en la Ayuda del Proyecto siempre que se haga difusión de los resultados obtenidos del Proyecto.

**3.6** Facilitar que la Fundación audite, por su propia cuenta o mediante terceros, anualmente o cuando la Fundación lo estime conveniente, las labores de desarrollo del Proyecto, para lo que la Fundación informará con suficiente antelación.

**3.7** Permitir, eventualmente y previa comunicación al/a la Investigador/a y al Centro, el acceso de personal investigador en formación designado por la Fundación para la realización de prácticas formativas en investigación; personal que desarrollaría sus tareas en las condiciones que la Fundación, el/la Investigador/a y el Centro acuerden, considerando las necesidades de desarrollo del Proyecto. En tal caso, el/la Investigador/a asumirá el papel de tutor, o bien designará a algún integrante del grupo de investigación, convenientemente cualificado para ello. La Fundación será responsable del abono al citado personal investigador en formación de los



gastos o ayudas compensatorias que procedan y que libremente la Fundación determine, quedando éstas al margen de la Ayuda. Asimismo, la Fundación suscribirá una póliza que cubra las contingencias de accidente y responsabilidad civil para este personal investigador en formación.

**3.8** Si lo considera oportuno para el mejor desarrollo del Proyecto, el Centro podrá suscribir convenios con cualquier otra institución, centro de investigación y/u hospital para regular el uso de la colaboración entre distintos grupos de investigación y demás obligaciones inherentes al Proyecto, sin que la Fundación realice ningún tipo de intervención al respecto y sin que de la Fundación dependa ningún tipo de relación o vínculo contractual con cualesquiera instituciones intervinientes y/o sus empleados, siendo el Centro el único responsable de regular sus relaciones con éstos. En este sentido, el Centro se compromete a mantener indemne a la Fundación según el régimen que se establece en la cláusula decimoprimer del presente Convenio.

**3.9** El Centro de Investigación facilitará a la Fundación a la firma del presente Convenio y en dos periodos anuales que establezca la Fundación, la actualización de los certificados de encontrarse al corriente de sus obligaciones tributarias señalado en el artículo 43.1.f) de la Ley 58/2003, de 17 de noviembre, General Tributaria del Centro de Investigación, a través de la plataforma de gestión de ayudas de la Fundación. El incumplimiento de esta obligación facultará a la Fundación para suspender el abono de la Ayuda hasta el momento en el que la misma sea atendida, según se establece en la cláusula cuarta.

**3.10** Proceder a la devolución de la Ayuda en los términos regulados en el apartado 6.5 siguiente.

#### **Cuarta. Ayuda Económica.**

**4.1** La Ayuda de la Fundación, tal y como se expresa en la cláusula primera apartado 2, consiste en trescientos mil (300 000) euros brutos al año distribuidos en tres (3) años, repartidos a razón de cien mil (100 000) euros brutos al año, automáticamente renovable anualmente, que se distribuirá de acuerdo a lo previsto en las partidas incluidas en el presupuesto referido en la memoria científica y económica presentada (Anexos 2 y 3) y en tres pagos, que coincidirán con las aprobadas previamente:

Primera anualidad: 2023-2024 100.000 euros brutos.

Segunda anualidad: 2024-2025 100.000 euros brutos.

Tercera anualidad: 2025-2026 100.000 euros brutos.

**4.2** Dichos pagos se harán efectivos, en los plazos indicados en la cláusula cuarta apartado 3 y en las condiciones expresadas en este Convenio, por transferencia a la siguiente cuenta bancaria, abierta a nombre del Centro:

ES38-2100-7486-9513-0079-5428 que el Centro tiene abierta en la entidad CaixaBank Carrer Pintor Sorolla, 2-4, Valencia

**4.3** El primer pago se efectuará a partir del primer mes de la fecha de entrada en vigor del Convenio, fecha definida en la cláusula novena. Los siguientes pagos serán efectuados contra la previa presentación por parte del/de la Investigador/a de un seguimiento científico, divulgativo y económico anual, que tendrá que cumplir las indicaciones expresadas en la cláusula quinta.

**4.4** La no presentación del seguimiento científico, divulgativo y económico anual y/o del seguimiento final, tal y como se define en la cláusula quinta, así como el incumplimiento de la cláusula tercera apartado 9, determinará la paralización, temporal o definitiva, de los abonos que correspondan, pudiendo dar lugar a la resolución anticipada del Convenio, según se establece en la cláusula décima.



**4.5** Todas las cantidades abonadas por la Fundación al Centro comportarán la aplicación de cuantos impuestos, tasas, etc., fueren legalmente exigibles a cada una de las Partes, como consecuencia de la materialización de la Ayuda aquí regulada.

**4.6** La Ayuda no podrá ser utilizada en ningún caso para fines distintos de los acordados por las Partes y contenidos en el Anexo 3. Cualquier uso distinto de lo indicado, podrá considerarse como causa de resolución anticipada, según lo previsto en la cláusula décima, salvo que se haya seguido el procedimiento indicado en la cláusula decimocuarta para modificaciones al Convenio.

**4.7** Con el objetivo de obtener financiación para el Proyecto, la Fundación podrá comunicar la información divulgativa relacionada con el Proyecto a la Asociación, así como a terceras entidades que puedan estar interesadas. Formalizada la financiación, se informará al/a la financiador/a de los datos del/de la Investigador/a, así como del seguimiento del Proyecto a lo largo de la duración del presente Convenio, con el objetivo de mantener al/a la financiador/a actualizado/a. La Fundación garantiza que la información comunicada a estos terceros cuenta con las garantías suficientes de seguridad y confidencialidad aplicables en el presente Convenio.

### **Quinta. Seguimiento del Proyecto.**

**5.1** Tal y como se indica en la cláusula cuarta apartado 3, el/la Investigador/a y/o el Centro entregarán anualmente a la Fundación un seguimiento científico anual en el que se refleje la evolución de su trabajo y los Resultados conseguidos hasta el momento, así como las consideraciones del/de la Investigador/a sobre la consecución de los objetivos previstos. La fecha de entrega de estos seguimientos será de al menos un (1) mes antes de la finalización del periodo correspondiente. Adicionalmente, y siempre que Fundación lo estime oportuno, los seguimientos podrán ser revisados por un comité de seguimiento ad hoc. Las funciones específicas de este comité de seguimiento serán plantear cuantas cuestiones o dudas se deriven de la interpretación y ejecución del presente Convenio y asegurar el correcto avance del Proyecto.

**5.2** Tal y como se indica en la cláusula cuarta apartado 3, el/la Investigador/a y/o Centro entregarán a la Fundación un seguimiento económico anual que consistirá en un resumen certificado de la totalidad de los gastos efectuados con cargo al Proyecto desde el inicio de la anualidad o desde la última justificación presentada siendo la fecha de cierre de la misma, un (1) mes antes de la finalización de la anualidad y deberá incluir copia de los justificantes económicos y/o de las correspondientes facturas. En las facturas que superen un importe de tres mil (3 000) euros deberá estar identificado convenientemente el Proyecto, con el Código del mismo. La fecha de entrega de estos seguimientos será de al menos un (1) mes antes de la finalización de la anualidad correspondiente.

**5.3** Además, el/la Investigador/a deberá cumplimentar un seguimiento divulgativo anual, o cuando la Fundación lo solicite, sobre las actividades realizadas en el periodo especificado, en el que se incluya información que pueda ser comunicada a posibles patrocinadores o a la sociedad y, en el que se refleje la evolución de su trabajo y los resultados conseguidos hasta el momento. La fecha de entrega de estos seguimientos estará determinada en la plataforma de gestión de ayudas de la Fundación.

**5.4** Si el estudio propuesto requiere de participación de pacientes será necesario incluir los procedimientos a seguir, donde se incluyan los criterios de incorporación de pacientes, consentimientos informados, manejo de la recolección de datos, monitorización, evaluación de resultados y publicación de los mismos. En los casos en los que el Proyecto requiera de la participación de una "Contract Research Organization", se deberá presentar información de la misma y justificación económica de su utilización.

**5.5** A la finalización del Proyecto, el/la Investigador/a y/o el Centro entregarán a la Fundación un seguimiento final científico, económico y divulgativo. En el seguimiento científico se hará constar,



al menos, la totalidad de las actividades realizadas, los hitos conseguidos y la alineación de los mismos con los objetivos finales incluidos en la memoria científica, justificando, en su caso, las desviaciones finales de los objetivos previstos. En el seguimiento divulgativo final se incluirán los principales resultados del proyecto que puedan ser comunicados a patrocinadores o a la sociedad. Los seguimientos finales deberán entregarse como máximo dos (2) meses después de la fecha prevista para la finalización del Proyecto.

**5.6** El seguimiento económico final incluirá un certificado de los gastos efectuados con cargo al Proyecto desde el último periodo justificado hasta el final de la Ayuda con copia de los justificantes económicos. Este certificado deberá ser coherente con los presentados en las anualidades anteriores y, justificar también las desviaciones producidas sobre la previsión inicial, si fuera el caso. El seguimiento final deberá entregarse como máximo dos (2) meses después de la fecha prevista para la finalización del Proyecto.

**5.7** A efectos de facilitar la comunicación de la información solicitada, el contenido mínimo, tanto de los seguimientos anuales como del seguimiento final del Proyecto, será proporcionado con suficiente antelación por la Fundación y deberá realizarse a través de la plataforma de gestión de ayudas de la Fundación.

**5.8** La Fundación examinará los resultados de los seguimientos anuales y del seguimiento final con el objetivo de valorar el funcionamiento, cumplimiento de los objetivos del Proyecto y el éxito de las investigaciones desarrolladas. Para ello, la Fundación podrá utilizar los medios y recursos que considere más conveniente, incluyendo, entre otros, la evaluación por expertos internos y/o externos o la auditoría in situ del Proyecto, tal y como se refleja en la cláusula tercera apartado 6, reservándose la Fundación, en todo momento, la opción de no renovación, a su sola discreción.

**5.9** Una vez validados los seguimientos anuales, la Fundación procederá a realizar el abono de la siguiente anualidad, previsiblemente, antes del inicio de ésta, tal y como se refleja en la cláusula cuarta.

**5.10** El Centro y/o el/la Investigador/a supervisarán el desarrollo y cumplimiento de las actividades de investigación señaladas en el Proyecto. En este sentido, pondrán en conocimiento de la Fundación cualquier incumplimiento, desviación o anomalías en los planes y presupuestos señalados en el Proyecto, para que la Fundación pueda tomar las medidas que, en cada caso, resultaran aconsejables o pertinentes.

**5.11** En caso de incumplimiento de las labores de supervisión y vigilancia en el seguimiento del Proyecto señaladas anteriormente, el Centro será responsable de dichos incumplimientos frente a la Fundación, sin perjuicio de las acciones que el Centro eventualmente pudiera iniciar contra el/la Investigador/a o contra los grupos de investigación.

**5.12** Cualquier variación del Proyecto que el/la Investigador/a considerase necesario, para el adecuado desarrollo y consecución de los objetivos, deberá ser consultada a la Fundación, la cual examinará la conveniencia y necesidad de dicha modificación y, en su caso, otorgará, si así lo estima oportuno, su consentimiento a la variación. A estos efectos, y siempre que la Fundación preste dicho consentimiento, se presentará el nuevo Proyecto que se unirá, como protocolo complementario, al texto de este Convenio.

**5.13** En todo caso, el/la Investigador/a tendrá la obligación de participar en aquellos actos institucionales y de divulgación en los que sea requerido como asistencia a las jornadas o eventos enfocados a la divulgación científica del Proyecto.

**5.14** El/la Investigador/a colaborará facilitando material divulgativo del Proyecto, que podrá ser difundido por la Fundación y la Asociación, así como compartido con terceros.

## **Sexta. Resultados del Proyecto.**



**6.1** El Centro será el único titular de los Resultados del Proyecto, (en adelante, “Resultados”) obtenidos en el marco del Convenio, ya sean estos protegibles o no por derechos de propiedad intelectual e industrial o secretos empresariales (secretos industriales y secretos comerciales), siempre y cuando, el nuevo conocimiento desarrollado no suponga una evolución de derechos de propiedad industrial previos sobre los que se sustenta el Proyecto en cuyo caso tendrá que ser comunicado a los cotitulares de la misma.

**6.2** El/la Investigador/a y/o Centro deberán notificar a la Fundación en el plazo máximo de quince (15) días hábiles desde su generación y por escrito cualquier Resultado, que sea susceptible de ser protegido por la normativa de propiedad intelectual e industrial o secretos empresariales para valorar conjuntamente la mejor estrategia de protección de los activos.

**6.3** El Centro valorará decidir de común acuerdo con la Fundación la modalidad que resulte más conveniente para la protección de los Resultados obtenidos, así como su específico ámbito de protección territorial. Las Partes acuerdan que el Resultado será explotado directamente por el Centro.

**6.4** La Fundación tendrá derecho a participar en los beneficios obtenidos por la explotación de los Resultados durante toda la vida legal de los derechos de propiedad intelectual o industrial o secretos empresariales que protejan dichos Resultados mediante la percepción de una contraprestación equivalente al diez (10) por ciento anual de los ingresos netos derivados de la explotación de los Resultados hasta el retorno a la Fundación del total de la ayuda percibida por el Centro (lo que corresponda en cada Ayuda) sin intereses.

**6.5** El derecho de participación en los beneficios de explotación de los Resultados derivados por parte de la Fundación, terminará después de veinte (20) años a partir de la firma de este Convenio, siempre que, si el reembolso hubiera comenzado durante los últimos cuatro (4) años del término referido, el derecho seguirá vigente por un término adicional de cinco (5) años desde el reembolso. Los importes recibidos por la Fundación se destinarán a actividades comprendidas en sus fines fundacionales.

**6.6** A los efectos de lo previsto en la cláusula anterior, se entenderá por ingresos netos como ingresos brutos menos los cotes de la licencia, calculados conforme a los siguientes términos:

**6.6.1** Los ingresos brutos comprenden, todas las contraprestaciones recibidas por la licencia, cesión (transmisión) o explotación directa de los Resultados por el Centro, incluidos los importes abonados por terceros, por ejemplo, importes a tanto alzado y gastos de mantenimiento.

**6.6.2** Los costes de licencia abarcan los gastos y costes incurridos o soportados por el Centro por el registro de los Resultados y, en su caso, la inscripción en el registro correspondiente de las licencias concedidas, el mantenimiento de los derechos de propiedad intelectual e industrial y la defensa judicial o extrajudicial de los Resultados (incluyendo tasas de las Oficinas y Registros correspondientes y honorarios de profesionales).

A los efectos de lo dispuesto en esta cláusula, el mes siguiente a cada anualidad cumplida desde el momento en que se inicie la explotación de los Resultados, el Centro emitirá un informe detallando los beneficios obtenidos por la explotación de los Resultados en cualquier forma, y la cuantía que corresponde percibir a la Fundación. En el plazo de quince (15) días hábiles desde la recepción del informe, la Fundación deberá emitir una factura al Centro por el importe indicado o bien hacer las alegaciones oportunas si considera que el importe no es correcto.

**6.7** La Fundación tendrá derecho a realizar auditorías para comprobar si las cantidades liquidadas por el Centro son correctas. Los gastos de las auditorías correrán a cargo de la Fundación. Las auditorías se realizarán por terceros independientes, en días y horarios laborables y con una notificación previa de al menos setenta y dos (72) horas. En el supuesto de que los auditores identificaran una desviación, en perjuicio de la Fundación, de más de diez (10) por ciento entre la cantidad que debía liquidarse a la Fundación y la cantidad efectivamente liquidada, el Centro, además de abonar la diferencia, deberá asumir los gastos de la auditoría.



**6.8** El Centro será el único responsable de registro, mantenimiento y la defensa de los Resultados que puedan constituir derechos de propiedad intelectual e industrial, así como de establecer todas las medidas necesarias para el mantenimiento en secreto de aquellos que puedan constituir secretos empresariales, así como de asumir todos los costes y gastos derivados de ello. A efectos aclaratorios, el Centro tendrá la obligación de mantener vigente el registro de los Resultados y asumir su defensa, por lo menos, durante toda la duración del Convenio.

**6.9** Una vez terminado el Convenio, si el Centro quisiera abandonar los Resultados registrados como derechos de propiedad industrial a su nombre o no estuviera interesado en registrar a su nombre Resultados que por razones temporales o técnicas no hubieran sido objeto de registro, deberá notificar este extremo a la Fundación, que podrá registrar los Resultados correspondientes a su nombre en el plazo de dos (2) meses desde la notificación, sin necesidad de contraprestación adicional alguna. Dicha notificación deberá identificar de manera suficientemente precisa los derechos y Resultados afectados y producirse con un plazo de antelación razonable para evitar la pérdida de derechos registrales sobre los Resultados o de la posibilidad de acceder al registro para un Resultado y/o territorio concreto.

#### **Séptima. Deber de confidencialidad.**

**7.1** La información obtenida durante la labor de investigación llevada a cabo en el marco de este Convenio tendrá carácter de información confidencial, obligándose las Partes a no difundirla a terceros, bajo ningún concepto, sin el previo consentimiento por escrito de las otras Partes.

**7.2** A este respecto, se entenderá por "Información Confidencial" toda información de cualquier índole que no esté en el dominio público y que haya sido suministrada, directa o indirectamente, por una de las Partes a la otra, de forma intangible o tangible, oralmente o por escrito, expresada en cualquier medio o soporte, ya haya sido comunicada antes, en el marco de las conversaciones previas, durante o después de la fecha de este Convenio, y que se haya identificado claramente como confidencial en el momento de su comunicación o entrega, o bien que su carácter confidencial se desprenda de la propia naturaleza de la información suministrada. No se considerará Información Confidencial aquella contenida dentro de los seguimientos divulgativos, que podrá ser comunicada a la sociedad o a posibles patrocinadores.

**7.3** Las Partes se comprometen a adoptar las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de la Información Confidencial, y a no utilizarla para ninguna finalidad diferente a la ejecución del presente Convenio en los términos acordados entre las Partes.

**7.4** En este sentido, las Partes tienen una obligación de confidencialidad especialmente estricta en relación con los Resultados para no perjudicar su eventual protección mediante los correspondientes derechos de propiedad industrial que puedan obtenerse.

**7.5** Las Partes sólo podrán transmitir la Información Confidencial a aquel personal interno o subcontratado que tenga necesidad de acceder a la misma con motivo de la ejecución de este Convenio y se asegurarán de que este personal esté sujeto a un compromiso de confidencialidad con un nivel de exigencia equivalente al regulado en esta estipulación. Cada Parte responderá frente a las otras del mantenimiento de la confidencialidad de la información por sus representantes, empleados, investigadores o asesores profesionales y cualesquiera otras personas vinculadas a ella y a las que éstas tengan necesidad, en su caso, de revelar la Información Confidencial.

**7.6** No supondrá una vulneración del compromiso de confidencialidad las comunicaciones realizadas en el marco del presente Convenio a la AEI o a cualquier otra entidad con el propósito de evaluar los Resultados.

**7.7** La obligación de confidencialidad no será de aplicación a información que las Partes puedan demostrar documentalmente que:

- era de dominio público en el momento de desvelarse



- ha pasado a ser de dominio público después de su comunicación por causas no imputables a las Partes o a sus empleados
- estaba en conocimiento de las Partes o de sus empleados antes de su comunicación
- le ha sido legítimamente facilitada a alguna de las Partes sin obligación de confidencialidad por un tercero no sujeto a ninguna obligación de confidencialidad
- fuera requerida por imperativo legal o por autoridad competente. En este supuesto, si las Partes tuvieran conocimiento de que pudieran ser requeridas para revelar Información Confidencial, deberán, previamente a la revelación de dicha información y en la medida en que ello no suponga ninguna violación legal o administrativa:
- notificar esta situación a la Parte que suministró la Información Confidencial
- cumplir con las indicaciones dirigidas a proteger en la medida de lo posible la Información Confidencial de la Parte que la suministró, siempre y cuando éstas sean razonables.

**7.8** Asimismo, en el caso de que las Partes tuvieran conocimiento de que se ha revelado o ha podido revelarse Información Confidencial a personas no autorizadas, se lo comunicarán inmediatamente a las otras Partes por escrito.

**7.9** El deber de guardar secreto en relación con la Información Confidencial se mantendrá vigente de forma indefinida, mientras la misma mantenga el carácter secreto, y con independencia de la vigencia del presente Convenio, salvo que las Partes acuerden otra cosa por escrito.

## **Octava. Publicaciones y difusión del Proyecto.**

**8.1** El/la Investigador/a, el Centro y el Proyecto deberán cumplir con las políticas de Open Access de la Fundación y todos los Resultados derivados deberán ser compartidos en abierto según los criterios especificados en el documento “Política Open Access” de la Fundación, excepto en aquellos casos que estén debidamente justificados.

**8.2** El Centro, incluyendo a sus investigadores/as, podrán realizar publicaciones relacionadas con el Proyecto que no supongan la revelación de Información Confidencial y siempre y cuando cuenten para ello con la previa aprobación por escrito de las otras Partes, quienes deberán manifestar su aprobación o desaprobación por motivos de la publicación, o proponer modificaciones en el documento propuesto, en el plazo máximo de veinte (20) días hábiles, desde que tal documento les fuera sometido a aprobación.

A estos efectos, el/la Investigador/a y el Centro se comprometen a enviar a la Fundación los “pre-prints” de los artículos científicos aceptados antes de proceder a la publicación y/o reseña de la comunicación oral correspondiente.

**8.3** En las publicaciones relacionadas con el Proyecto, se deberá hacer mención expresa a todos/as los/as investigadores/as que hayan intervenido en el mismo, así como expresamente a la Ayuda prestada por parte de la Fundación. En este sentido, se incluirá una mención expresa en todas las publicaciones escritas u orales a la Fundación en el apartado de “agradecimientos”. Adicionalmente, el/la Investigador/a tendrá que enviar a la Fundación una copia de la publicación y/o reseña de la comunicación oral correspondiente.

**8.4** El Centro se compromete coordinar con la Fundación todas las comunicaciones relativas al Proyecto e incluir una mención expresa al apoyo de la Asociación y a la colaboración de las posibles entidades y patrocinadores que hayan participado en la Ayuda del Proyecto.

**8.5** Asimismo, en virtud de lo pactado en el presente Convenio y durante la vigencia de éste, el Centro realizará, en coordinación con la Fundación, las actividades de promoción y publicidad de la Ayuda recibida de la Fundación para el desarrollo del Proyecto. Esta difusión tendrá un objeto técnico-científico y, en ningún caso, comercial.

**8.6** En este sentido, la Fundación como organizadora y responsable de la Convocatoria podrá realizar publicaciones junto con la Asociación en los medios tanto físicos, como digitales de los que sean titulares, y en cualquier formato, acerca del Proyecto y sus Resultados con fines



meramente informativos para la comunidad científica y sociedad general. Dicha publicación podrá realizarse incluso si los Resultados financiados por la presente Convocatoria son obtenidos después de la terminación del presente Convenio. El presente derecho se confiere con carácter gratuito.

**8.7** El Centro se compromete a utilizar, entre otros, los siguientes medios para la difusión del Proyecto:

**8.7.1** Al inicio del Convenio:

- El Centro se compromete a comunicar y difundir la Ayuda conseguida por el/la Investigador/a a través de los canales de comunicación del propio del Centro. Tanto el/la Investigador/a como el Centro se comprometen a informar de manera previa a la Fundación de las actuaciones de comunicación y difusión específicas que se llevarán a cabo en relación con el Proyecto.
- En las informaciones relativas al/a la Investigador/a que se incluyan en la web del Centro o en cualquier otro canal de comunicación utilizado por este, se mencionará que el/la Investigador/a cuenta con una Ayuda de la Fundación.

**8.7.2** Durante el desarrollo del Convenio:

- En caso de que se vaya a realizar una publicación relativa al Proyecto, o en caso de que se hayan obtenido Resultados, el Centro se compromete a informar a la Fundación de cualquier acción de comunicación o difusión que se pretenda realizar de manera previa a que dicha acción se lleve a cabo.
- La Fundación podrá difundir los Resultados, siempre que esto no suponga la revelación de Información Confidencial, ni la vulneración de los derechos de propiedad industrial de las otras Partes.
- El Centro se compromete a difundir la colaboración de la Fundación en las instalaciones del propio Centro donde se desarrolla el Proyecto, mediante grabaciones, entrevistas, y cualesquiera otros medios de comunicación y difusión.
- El Centro, incluyendo a sus investigadores/as, se comprometen a difundir el Proyecto y la Ayuda concedida por la Fundación mediante su participación en actos institucionales y de divulgación científica.

**8.7.3** A la finalización del Convenio:

El Centro se compromete a comunicar y difundir la finalización del Convenio, así como los principales logros conseguidos durante su desarrollo, haciendo mención a la participación de la Fundación.

**8.8** El responsable de comunicación del Centro o, en caso de que no exista esa figura, el propio Centro, facilitará a la Fundación una relación de las comunicaciones realizadas del Proyecto tanto por el Centro como por el/la Investigador/a, con el fin de garantizar el cumplimiento de todas las obligaciones derivadas del presente Convenio.

**8.9** Ni el Centro ni sus empleados/as, investigadores/as o personal que por algún motivo tenga acceso al Proyecto por parte del Centro podrán utilizar las marcas “Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer”, “Fundación Científica de la AECC” o “AECC Scientific Foundation” titularidad de la Fundación con fines publicitarios o de marketing, sin la previa autorización por escrito de la Fundación. En todo caso, el uso e inserción de las denominaciones, signos, marcas y logotipos identificativos tanto de la Fundación como de la Asociación, en cualquier medio de difusión, se realizará en los términos y condiciones previamente aprobados por la Fundación. Cualquier modificación de los medios, soportes o instalaciones acordados con la Fundación deberá ser expresamente notificada, a la misma con un preaviso de quince (15) días hábiles.

**8.10** El Centro reconoce a favor de la Fundación, el derecho de inspección general del cumplimiento de las obligaciones de difusión de las actividades del Proyecto.

**8.11** La difusión de esta colaboración, de acuerdo con lo establecido en la mencionada Ley 49/2002, no constituye una prestación de servicios.



## **Novena. Duración del Convenio.**

**9.1** El presente Convenio entrará en vigor a partir del día 1 de noviembre de 2023, siempre que se hayan cumplido las condiciones necesarias para su inicio. La duración del presente Convenio será de tres (3) años, siendo cada anualidad automáticamente renovable tras la aprobación y conformidad del seguimiento científico del Proyecto, sin perjuicio de lo establecido en la cláusula decimocuarta del presente Convenio, sobre aquellas modificaciones que, excepcionalmente, pudieran comportar posibles prórrogas al mismo.

**9.2** Aquellas cláusulas que por su contenido deban ser prorrogadas con carácter indefinido o por un plazo superior a la duración del Proyecto, subsistirán a la terminación del presente Convenio.

## **Décima. Causas de resolución anticipada.**

**10.1** La Fundación podrá resolver de forma anticipada el presente Convenio por el acaecimiento de cualquiera de las siguientes causas:

**10.1.1** Utilización de la Ayuda para fines distintos de los establecidos en el presente Convenio.

**10.1.2** Incumplimiento o desviación en los planes, presupuestos y/u objetivos del Proyecto o de anomalías en la conducta o actividades desarrolladas por el/la Investigador/a, colaboradores/as y/o el Centro.

**10.1.3** Puesta en marcha del Proyecto sin disponer de las autorizaciones legales pertinentes.

**10.1.4** No entrega de los seguimientos científico y económico anuales y/o final, según se dispone en las cláusulas cuarta y quinta.

**10.1.5** Disconformidad motivada de la Fundación con la evolución del Proyecto.

**10.1.6** Falta de comunicación a la Fundación por parte del/de la Investigador/a o Centro de la solicitud y/u obtención de fuentes de ayuda económica diferentes adicionales a la proporcionada por la Fundación y regulada en este Convenio, en los términos expresados en la cláusula segunda apartado 4, en el caso de que no cuenten con la aprobación previa por escrito de la Fundación.

**10.1.7** Cualquier incumplimiento significativo de las obligaciones recogidas en el presente Convenio.

**10.1.8** Imposibilidad manifiesta de la Fundación, por motivos de fuerza mayor, para continuar con la Ayuda prevista en el Convenio.

**10.1.9** Incumplimiento o desviación de más de un treinta (30) por ciento y, que previamente no haya sido autorizado por Fundación en el cronograma de objetivos científicos del seguimiento científico del Proyecto.

**10.1.10** Falta de comunicación de los Resultados científicos a la sociedad, ya sea a través de publicación de artículos, participación en congresos o comunicación de resultados de patentes.

**10.1.11** Falta de reclutamiento de pacientes o de muestras necesarias para llevar a cabo los estudios fijados en los objetivos científicos.

**10.1.12** No renovación anual del Proyecto por disconformidad motivada de la Fundación con la evolución científica.

**10.1.13** Cualquier acontecimiento que dé lugar a mala praxis en investigación.

**10.2** En caso de ocurrencia de cualquiera de los supuestos de incumplimiento, la Fundación notificará su intención de resolver el presente Convenio de forma motivada y razonada al Centro. Excepto en lo que se refiere a la cláusula décima apartado 1.8, se establecerá un plazo excepcional y máximo de un (1) mes desde que la causa de incumplimiento hubiera acaecido bien para subsanar el citado incumplimiento o bien para que el/la Investigador/a y el Centro presenten sus alegaciones. La Fundación en el plazo de un (1) mes, siguiente a la notificación



fehaciente y por escrito, por parte del/de la Investigador/a, decidirá sobre la conveniencia o no de resolver el presente Convenio.

**10.3** En caso de resolución anticipada del presente Convenio, debido a cualquiera de las causas señaladas en los apartados anteriores, excepto en la reseñada en la cláusula décima apartado 1.8, la Fundación tendrá derecho a suspender de forma definitiva la prestación de la Ayuda, así como, a solicitar la devolución completa de los importes ya abonados por la Fundación y no gastados, correspondientes a la anualidad en curso y se estudiarán medidas sancionadoras a futuro por parte de la Fundación.

**10.4** Asimismo, podrá resolverse de forma anticipada el presente Convenio por parte de la Fundación en caso de pérdida de interés en la continuación de la investigación ligada al Proyecto debido a que, por ejemplo, a título enunciativo y no limitativo, terceros hubieran patentado los Resultados que se esperaban obtener en el marco del Proyecto, los Resultados se hubieran hecho públicos imposibilitando así su protección por parte del/de la beneficiario/a, o que como consecuencia de nueva evidencia científica disponible, existan dudas razonables de la posibilidad de obtener los objetivos buscados con el Proyecto o la viabilidad de explotar los Resultados.

**10.5** En el supuesto de que, durante la vigencia del Convenio se produjera la terminación de la relación laboral entre el/la Investigador/a y el Centro y, como consecuencia de ello, el Proyecto se desvinculase del Centro, la Fundación resolverá de forma anticipada el presente Convenio. Sin perjuicio de lo anterior, seguirán vinculando a las Partes todas las obligaciones establecidas en la cláusula quinta. Asimismo, el Centro acepta que, la Fundación, a su entera discreción, podrá llegar a un nuevo acuerdo con el Centro y la nueva institución en la que se ejecute el Proyecto, para seguir financiando el Proyecto.

**10.6** Sin perjuicio de lo anterior, el presente Convenio podrá resolverse, a instancia de cualquiera de las Partes, por las causas generales establecidas en la Ley, estableciéndose un plazo máximo de un (1) mes para subsanarlo o para que se realicen las alegaciones pertinentes.

#### **Decimoprimer. Régimen de responsabilidad e indemnidad de la Fundación.**

**11.1** Las Partes acuerdan que la Fundación no será, bajo ninguna circunstancia, responsable de la actuación de los miembros del grupo de investigación ni de los daños y perjuicios (humanos, materiales o económicos) que le puedan sobrevenir al Centro o a cualesquiera terceros que puedan considerarse derivados de la actividad objeto de la Ayuda, comprometiéndose el Centro a mantener indemne a la Fundación por cualesquiera de los daños y perjuicios indicados.

**11.2** Las Partes acuerdan que el Centro será el único responsable de cualquier obligación de las referidas en la cláusula tercera.

**11.3** Tal y como se indica en la cláusula tercera apartado 2, todas las obligaciones, a título enunciativo pero no limitativo, de carácter legal, laboral, administrativo, fiscal o de seguridad social, tanto del/de la Investigador/a como de cada uno de los miembros del grupo de investigación, incluyendo de aquellos contratados por el Centro con cargo a la Ayuda recibida desde la Fundación corresponden a el Centro, según proceda, sin que entre la Fundación y el/la Investigador/a o demás miembros del grupo de investigación u otros contratados por el Centro, exista ningún tipo de relación o vínculo laboral, ni puedan exigir a la Fundación la asunción de responsabilidades o el cumplimiento de cualesquiera obligaciones y/o formalidades derivadas de su actividad en este Proyecto.

**11.4** El Centro exonera a la Fundación de cualquier responsabilidad relativa a la obligación de disponer de los permisos y autorizaciones que, en su caso, fueran necesarios para la ejecución del Proyecto. Se compromete igualmente a no realizar acto alguno que pueda dañar la imagen de la Fundación, asumiendo frente a ésta y frente a terceros cualquier responsabilidad que, por los motivos indicados en este apartado, pudiera ocasionarse.



**11.5** En caso de incumplimiento de las labores de supervisión identificadas en la cláusula tercera apartado 4, el Centro será responsable de dichos incumplimientos ante la Fundación, sin perjuicio de las acciones que el Centro eventualmente pudiera iniciar contra los integrantes del grupo de investigación.

**11.6** El Centro asumirá íntegramente la responsabilidad derivada de cualquier incumplimiento de las obligaciones incluidas en la cláusula octava del presente Convenio, con independencia de los medios, soportes o instalaciones en los que se inserten las denominaciones, marcas y logotipos de la Fundación, exonerando a la Fundación de cualquier responsabilidad al respecto y sin perjuicio de la obligación del Centro de resarcir a la Fundación por los daños y perjuicios que le haya causado, no pudiendo invocar, en ningún caso, la existencia de conflicto alguno con terceros para justificar el incumplimiento total o parcial de dichas obligaciones.

## **Decimosegunda. Normativa.**

**12.1** Las Partes se comprometen, en todo momento, a respetar y dar cumplimiento a la legislación vigente aplicable a este Convenio y durante su vigencia, así como a observar expresamente los principios y normas éticas, en particular, si proceden, el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y la Ley 17/2022, de 5 de septiembre, por la que se modifica la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación; el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica; la última versión de la Declaración de Helsinki; el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y biomedicina; las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), así como cualquier otra norma y/o legislación que resulte de aplicación.

## **Decimotercera. Tratamiento de datos de contacto y protección de datos de carácter personal.**

**13.1** Cada una de las Partes queda informada de que los datos de contacto de sus representantes, así como de terceros relacionados con los representantes relativos al Proyecto o Centro en el que participen, serán tratados, en virtud del presente Convenio, por la otra Parte con la finalidad de permitir el desarrollo, cumplimiento y control de la relación de prestación de servicios concertada, siendo la base del tratamiento el cumplimiento de la relación contractual y conservándose los datos durante todo el tiempo en que esta subsista y aún después, hasta que prescriban las eventuales responsabilidades derivadas de ella. En el caso de que las Partes precisaran contratar los servicios de proveedores ubicados en países que no disponen de normativa equivalente a la europea ("Terceros Países") para el tratamiento de sus datos, dicha contratación se realizará previo cumplimiento de todos los requisitos establecidos por la normativa de protección de datos, y aplicando las garantías y salvaguardas necesarias para preservar su privacidad. En este sentido, la parte se compromete a suscribir las Cláusulas Contractuales Tipo adoptadas por la Comisión Europea en aquellos casos en los que se realicen transferencias fuera del Espacio Económico Europeo (EEE) a países sin una decisión de adecuación por parte de la Comisión Europea.

Los/as interesados/as podrán solicitar el acceso a los datos personales, rectificación, supresión, portabilidad y la limitación de su tratamiento, así como oponerse al mismo, en el domicilio de la otra Parte que figura en el encabezamiento del Convenio. Si consideran que el tratamiento de



sus datos personales vulnera la normativa también pueden presentar una reclamación ante la autoridad competente.

Las partes se informan asimismo de lo siguiente:

- Los respectivos Responsables del Tratamiento de datos de carácter personal son cada una de las entidades a las cuales se les facilitan los datos de los intervinientes, o bien a través de la dirección de correo electrónico del DPO indicada más adelante.

El/la Delegado/a de Protección de Datos de cada una de las Partes es el siguiente:

- DPO de la Fundación: dpo\_fc@contraelcancer.es
- DPO del Centro: rpd@fibao.es

**13.2** Las Partes, en la medida en que accedan y traten datos de carácter personal, deberán tomar las medidas oportunas para proteger y evitar el acceso a los mismos por parte de terceros no autorizados. Las Partes se comprometen a la más estricta observancia de lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea 2016/679 (en adelante, "RGPD"), la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y Garantía de Derechos Digitales, así como cualquier otra normativa nacional aplicable. Las Partes se comprometen a tener implementadas las medidas de índole técnica y organizativas necesarias que garanticen la seguridad de los datos de carácter personal y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que estén expuestos, ya provengan de la acción humana o del medio físico o natural.

**13.3** En este sentido, la ejecución de lo dispuesto en el presente Convenio implica el tratamiento por parte de la Fundación de los datos personales del/de la Investigador/a y del personal que forme parte del Proyecto, en calidad de responsable de tratamiento.

Concretamente se tratarán los datos identificativos, (nombre, apellidos, DNI, fecha de nacimiento), de contacto, (número de teléfono, dirección de correo electrónico), académicos y de empleo (estudios, publicaciones, formación profesional, puesto de trabajo, empresa/centro), para llevar a cabo los siguientes tratamientos: recogida, registro, consulta, conservación, difusión, modificación y supresión de datos personales.

En el caso de que los datos aportados, en su caso, pertenecieran a un tercero, el/la Investigador/a garantiza que ha informado a dicho tercero de los aspectos contenidos en este Convenio y obtenido su autorización para facilitar sus datos al responsable para los fines señalados.

Los datos personales serán tratados para las siguientes finalidades:

- Llevar a cabo el mantenimiento, cumplimiento, desarrollo, control y ejecución de lo dispuesto en el presente Convenio, siendo la base legitimadora la ejecución de la relación contractual. Los datos personales facilitados, serán tratados y conservados durante la realización del Proyecto y tras dicho plazo permanecerán bloqueados durante los cinco años siguientes, con motivo de las responsabilidades civiles y mercantiles que del Convenio puedan derivarse.

- Gestionar la publicación de actualizaciones y novedades relativas a los Resultados obtenidos, incluyendo los datos personales del/de la Investigador/a y del personal integrante del Proyecto, incluso después de la terminación de la presente relación contractual, siendo la base legitimadora tanto la ejecución de la relación contractual, como en base al interés público relativo al mundo de la investigación científica. Los datos personales facilitados, serán tratados y conservados hasta que finalice la finalidad señalada y, en su caso, permanecerán bloqueados durante los cinco años siguientes, con motivo de las responsabilidades civiles y mercantiles que del Convenio puedan derivarse.

- Gestionar el envío de información sobre actividades, eventos y convocatorias que sean gestionadas o en las que colabore la Fundación salvo que el/la solicitante muestre su oposición a dicho tratamiento, siendo la base legitimadora de este tratamiento el interés legítimo de Fundación. Los datos personales facilitados, serán tratados y conservados hasta que ejerza su derecho de oposición y, en su caso, permanecerán bloqueados durante los cinco años siguientes, con motivo de las responsabilidades civiles y mercantiles que del Convenio puedan derivarse.

- Realizar análisis anonimizados con fines estadísticos, derivados de encuestas y datos de actividad de los/as investigadores/as, con el fin de estudiar la mejora en la organización de nuevas convocatorias, así como la gestión de las mismas, siendo la base legitimadora de este tratamiento el interés legítimo de Fundación. Los datos personales facilitados, serán tratados y conservados hasta que ejerza su derecho de oposición y, en su caso, permanecerán bloqueados



durante los cinco años siguientes, con motivo de las responsabilidades civiles y mercantiles que del Convenio puedan derivarse.

- En caso de que lo autorice expresamente a través de la autorización de uso de imagen, captar, reproducir y difundir la imagen del/de la titular, con la finalidad de difusión de las actividades y proyectos de la Fundación, siendo la base legitimadora el consentimiento expreso. Puede revocar dicho consentimiento en cualquier momento a través de los medios indicados en el presente Convenio, si bien dicha revocación no afectará a la licitud de los tratamientos efectuados con anterioridad. Los datos personales facilitados, serán tratados y conservados hasta que revoque su consentimiento y, en su caso, permanecerán bloqueados durante los cinco años siguientes, con motivo de las responsabilidades civiles y mercantiles que del Convenio puedan derivarse.

En cualquier caso, es responsabilidad de los titulares mantener los datos actualizados.

**13.4** En el caso de que se faciliten datos de terceros, ya sean terceros relacionados con los representantes relativos al Proyecto o Centro en el que participen, como colaboradores/as, el/la firmante garantiza que ha informado a dichos terceros de los aspectos contenidos en este Convenio y obtenido su autorización para facilitar sus datos a la otra Parte para los fines señalados.

**13.5** Los datos personales del/de la Investigador/a y del personal que forme parte del Proyecto podrán ser comunicados a las Administraciones Públicas que por ley corresponda.

Igualmente, y en calidad de encargados del tratamiento con el objetivo de ejecutar la relación contractual los datos podrán ser comunicados a:

- A la Asociación, con el objetivo de realizar las publicaciones correspondientes recogidas en el presente Convenio, así como la gestión de actividades y eventos relacionados con la participación del/de la Investigador/a y del personal que forme parte del Proyecto y del Centro en el presente Convenio.

- A la Asociación y terceros potenciales financiadores, con el objeto de formalizar la posible financiación del Proyecto, tal y como se recoge en la cláusula cuarta apartado 7 del presente Convenio. En caso de que se realice dicha financiación por terceros, se le comunicará de forma expresa con los términos derivados de dicha comunicación. Formalizada la financiación, se informará al/a la financiador/a de los datos del/de la Investigador/a, así como del seguimiento del Proyecto a lo largo de la duración del presente Convenio, con el objetivo de mantener al/a la financiador/a actualizado/a. La Fundación garantiza que la información comunicada a estos terceros cuenta con las garantías suficientes de seguridad y confidencialidad aplicables en el presente Convenio.

**13.6** Los titulares podrán ejercitar, en cualquier momento, los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación y portabilidad, en los términos previstos legalmente, dirigiéndose para ello a la Secretaría de la Fundación en la calle Teniente Coronel Noreña 30, 28045, Madrid, acompañando documento que acredite su identidad o bien a través de la dirección de correo electrónico de la Fundación: [dpo\\_fc@contraelcancer.es](mailto:dpo_fc@contraelcancer.es)

#### **Decimocuarta. Alcance y modificaciones del Convenio.**

**14.1** Este Convenio constituye el texto regulador general de la colaboración entre las Partes y reemplaza cualesquiera relaciones jurídico-contractuales previas que pudieran existir entre las mismas.

**14.2** Cualquier propuesta de modificación que el/la Investigador/a considerase necesario para el adecuado desarrollo y consecución de los objetivos del Proyecto, deberá regirse por el siguiente procedimiento:

- Propuesta por escrito de la modificación, suficientemente razonada y justificada del/de la Investigador/a, explicando exactamente el cambio propuesto y su relevancia, la posible afectación de la memoria científica y económica y su impacto en la consecución de los objetivos del Proyecto.

- Aprobación expresa de la Fundación obtenida antes de la puesta en marcha de la modificación, una vez examinada la conveniencia y necesidad de dicha modificación.



**14.3** En especial, reseñar que cualquier cambio en el grupo de investigación, sea de personal adscrito al Proyecto o contratado con cargo al mismo, deberá también ser expresamente autorizado por la Fundación, una vez que ésta haya recibido la justificación del cambio.

**14.4** Aquellas modificaciones solicitadas conforme al procedimiento de la cláusula decimocuarta apartado 2 que se consideren significativas se anexarán al Convenio formando parte inseparable del mismo. Asimismo, podrán dar lugar a la obligación por parte del/de la Investigador/a de presentar el Proyecto reformulado, si el alcance de las modificaciones así lo aconsejara, anexándose igualmente al Convenio y formando parte inseparable del mismo.

#### **Decimoquinta. Cesión.**

**15.1** Las Partes no podrán ceder los derechos y obligaciones pactados bajo el presente Convenio salvo acuerdo previo y expreso por escrito de ambas. En este caso, la parte cesionaria deberá aceptar y suscribir por escrito todas las obligaciones recogidas en el presente Convenio.

**15.2** Se exceptúa de lo anterior cualquier cesión del presente Convenio que la Fundación pudiera hacer en favor de la Asociación, o cualesquiera entidades vinculadas a la misma, ya sea en la actualidad o durante el desarrollo del presente Convenio.

#### **Decimosexta. Notificaciones y relación entre las Partes.**

**16.1** Salvo que del contenido específico de las cláusulas del Convenio se desprenda lo contrario, a los efectos del cumplimiento del mismo y de exigencia de responsabilidades, la Fundación se dirigirá única y exclusivamente al Centro, con independencia de las relaciones contractuales y/o de coordinación que surjan entre el Centro, y cualesquiera otras instituciones o personas que debieran y/o pudieran intervenir para el desarrollo del Proyecto. Igualmente, la Fundación responderá única y exclusivamente frente al Centro.

**16.2** Cualquier notificación que se realice en virtud del Convenio deberá realizarse de forma fehaciente y por escrito con letra legible e ir dirigida:

En el Centro, a:  
Atención de D./Dña. Santiago Guzmán  
Dirección:  
Teléfono: 55  
E-mail:

En la Fundación, a:  
Atención de D./Dña Sofía Cabezudo  
Dirección:  
Teléfono  
E-mail: :

#### **Decimoséptima. Principios de colaboración, ley aplicable y fuero.**

**17.1** Las Partes firmantes de este Convenio desean cumplir el mismo según el espíritu de colaboración que lo ha hecho posible, fomentando el desarrollo de la cooperación entre las mismas, por lo que en todo momento colaborarán de conformidad con los principios de transparencia, buena fe y eficacia a fin de propiciar el pleno desarrollo de lo aquí pactado y su correcta ejecución, tratando de resolver de forma amistosa cualquier discrepancia que pudiera surgir en su aplicación.



**17.2** No obstante, para cualquier desacuerdo o desavenencia que pudiera surgir como consecuencia de este Convenio, las Partes se someten expresamente a la competencia de los Juzgados y Tribunales de la ciudad de Madrid, renunciando a cualquier otro fuero propio que les pudiera corresponder, quedando sometido el presente Convenio a la ley española.

Y en prueba de conformidad las Partes firman este Convenio en el lugar y fecha indicado anteriormente.

--	--	--



# AYUDAS A INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER

BASES CONVOCATORIA LAB AECC  
2023



**fundación científica**  
**asociación española**  
**contra el cáncer**



## ÍNDICE

1. Finalidad y objetivos de la convocatoria .....	2
2. Características de la propuesta .....	2
3. Requisitos.....	2
4. Características de la ayuda.....	3
Duración .....	3
Financiación.....	3
Otros .....	3
Régimen de compatibilidades/incompatibilidades .....	4
5. Requisitos de las solicitudes .....	4
Contenido de las solicitudes .....	5
6. Presentación de las solicitudes .....	7
Plazo de presentación de solicitudes.....	8
7. Evaluación y selección .....	8
Criterios de evaluación Fase II.....	9
8. Resolución de la convocatoria.....	9
9. Formalización de la Ayuda.....	10
Contenido del convenio .....	11
10. Pago.....	11
11. Seguimiento del proyecto .....	12
Seguimiento científico .....	12
Seguimiento económico .....	12
Seguimiento divulgativo.....	12
12. Cambios del proyecto.....	12
13. Difusión .....	12
14. Resolución anticipada de la ayuda.....	13
15. Protección de Datos de Carácter Personal.....	14
16. Final .....	17



**Se ruega leer con detenimiento las bases de la presente convocatoria.  
La entrega de documentación incompleta podrá implicar la denegación de la solicitud.**

### 1. Finalidad y objetivos de la convocatoria

La finalidad de la presente convocatoria es apoyar a grupos emergentes (según se define en el siguiente apartado Definiciones) para consolidar sus líneas de investigación mediante la concesión de ayudas financieras por parte de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (en adelante, Fundación) a proyectos de investigación de calidad en cáncer, con clara orientación traslacional que se realicen en su totalidad en España.

#### Definiciones

Grupo emergente: se considera que un grupo es emergente hasta 5 años después de haber iniciado una línea de investigación independiente, estando acreditado por su producción científica y/o proyectos financiados, y reconocimiento como jefe de grupo por el Centro de Investigación. El periodo de 5 años se contabilizará hasta el momento del cierre de la convocatoria. Candidatos que hayan sido beneficiarios de un proyecto competitivo del Plan Nacional (PN), Fondo de Investigación en Salud (FIS) o SAF se considerarán jefes de grupo independientes desde la fecha de su obtención. Se contemplan excepciones a esta regla en solicitantes con periodos de baja laboral debida a maternidad (se considerará 18 meses adicionales a este periodo por cada hijo), paternidad (en los que se añadirá el periodo que hayan estado de baja) o enfermedad (en los que se añadirá el periodo que hayan estado de baja). Estos periodos se indicarán y acreditarán debidamente en el momento de presentar la solicitud (generar un documento con la memoria científica. El comité científico valorará la obtención de proyectos, de carácter público y competitivo, nacionales o internacionales para determinar la fecha de inicio de la carrera independiente.

### 2. Características de la propuesta

El proyecto de investigación deberá tener una orientación traslacional, con existencia de una base sólida de investigación básica que soporte la hipótesis planteada en la propuesta (estudios que vayan desde la oncología básica, traslacional a estudios preclínicos).

### 3. Requisitos

El jefe de grupo que opte a esta convocatoria deberá:

- Poseer el título de doctor.
- Estar vinculado de forma contractual a una entidad pública o privada sin fines lucrativos capacitada para la investigación científica en España o tener el compromiso de estarlo en el plazo de 6 meses desde la solicitud de la ayuda. Esta entidad será aquella en la que se realice el proyecto y la que quede reflejada en la solicitud. El contrato con el centro de investigación deberá tener una duración mínima de un año desde la solicitud de la ayuda.



Además, el candidato tendrá que demostrar que es un jefe de grupo independiente de un grupo emergente (definido en el punto 1) y para ello deberán tener:

- Un artículo aceptado (en el momento de solicitar la ayuda) en una revista de revisión por pares en la misma línea de investigación de la propuesta presentada en el que aparezca como último firmante o autor de correspondencia (las revisiones no serán consideradas como artículos).
- Aportar una declaración responsable firmada por el solicitante en la que se determinen los criterios por los que el solicitante debería ser considerado como perfil Lab AECC, la fecha desde la que el candidato es jefe de grupo independiente. Si es el caso, deberá aportar una carta firmada por el representante legal del centro expresando el compromiso de dotar de espacio y recursos propios al adjudicatario en el plazo de 6 meses desde la solicitud.

#### **4. Características de la ayuda**

##### **Duración**

La ayuda tendrá una duración de 3 años desde la fecha de inicio reflejada en el convenio.

##### **Financiación**

Esta ayuda está dotada de un total máximo de 300.000 euros brutos a 3 años a razón de un máximo de 100.000 euros brutos al año, renovables anualmente para la realización del Proyecto. Los conceptos susceptibles de ayuda se detallan en el Anexo I “Gastos imputables a proyectos” de este documento.

La Fundación ofrece 3.000€ adicionales a la dotación total de la ayuda para cubrir cualquier coste generado por el investigador referente a la protección de los resultados de investigación. Esto incluye registro y solicitud de patentes, informes técnicos de patentabilidad, redacción de Business Plan, informes a terceros relacionados con el correcto desarrollo del proyecto, roadmaps regulatorios, acuerdos de licencia, etc. La aprobación de este gasto extraordinario podrá solicitarse a través de la plataforma de gestión de ayudas mientras el proyecto esté vigente y debe ser justificado por parte de la Oficina de Transferencia o Unidad de Innovación del Centro solicitante, si lo tuviera. En última instancia será la Fundación quien lo considere elegible tras su revisión.

##### **Otros**

Además de lo anterior, Fundación valorará la posibilidad de ofertar un curso online EMBO de liderazgo a los beneficiarios.



### Régimen de compatibilidades/incompatibilidades

- La solicitud de la presente ayuda es incompatible con la percepción de otra ayuda a Proyectos Generales, Proyectos Estratégicos, CICPF AECC de la presente o de anteriores convocatorias. Sí podrán solicitar esta ayuda los beneficiarios de las convocatorias mencionadas anteriormente que finalicen antes del 1 de junio de 2022.
- No se admitirán solicitudes de beneficiarios de una ayuda Lab AECC en convocatorias anteriores.
- Beneficiarios de una ayuda a Proyectos de la Fundación podrán tener a su vez dos ayudas de la Asociación Española Contra el Cáncer (en adelante, Asociación) destinadas a personas (AIO, Postdoctoral, Investigador, Clínico Junior, Clínico Senior AECC), siempre y cuando una de ellas haya superado el seguimiento de la segunda anualidad.
- La percepción de esta ayuda es compatible con la participación en un Programa de Excelencia AECC siempre que los objetivos no sean redundantes.
- Los patronos de la Fundación no podrán participar en estas ayudas como solicitantes o colaboradores.
- El investigador deberá comunicar a la Fundación cualquier causa de incompatibilidad.

Para más información ver el documento "Compatibilidad Ayudas de la Asociación de la Española Contra el Cáncer" disponible en la documentación de la convocatoria.

### 5. Requisitos de las solicitudes

Los solicitantes sólo podrán presentar una propuesta para la presente convocatoria. Sí podrán participar en una propuesta a la convocatoria de Proyectos Coordinados, Proyectos Estratégicos o Estudios Clínicos de la presente convocatoria sin presupuesto asignado. Si un mismo proyecto es presentado por diferentes investigadores, ambas solicitudes serán descartadas. En el caso de no resultar adjudicatario, el solicitante podrá volver a presentar su candidatura a las ayudas Lab AECC en posteriores convocatorias, siempre y cuando se hayan realizado cambios en el proyecto presentado o en el laboratorio de realización del proyecto, acorde con los comentarios de su informe de evaluación.

En este sentido, informamos a los solicitantes de que Fundación se reserva el derecho a conservar la memoria científica de los proyectos presentados en cada convocatoria por un plazo de cinco (5) años, de cara a garantizar que los proyectos que se presenten no se remitan con carácter periódico sin haber realizado modificación alguna y, en caso de que se hayan presentado, cuenten con modificaciones relevantes en el mismo que permitan valorarlas en nuevas convocatorias.

Los proyectos que impliquen experimentación animal deberán atenerse a lo dispuesto en la normativa legal vigente y, en particular, en la Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio, modificada por la Ley 3/2017, de 27 de junio, por la Ley 6/2013, de 11 de junio, y en el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los



animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluida la docencia, modificado por el Real Decreto 118/2021, de 23 de febrero.

### Contenido de las solicitudes

La documentación científico-técnica deberá presentarse **en inglés** (CVA y memoria científica), formato PDF. La documentación administrativa podrá ser presentada en español, formato PDF.

Cada solicitud deberá incluir los siguientes documentos utilizando las plantillas facilitadas en los casos que corresponda:

- **Original escaneado del DNI** por ambas caras, o el permiso de residencia en vigor o pasaporte (Applicant Valid ID).
- **Currículum Vitae Abreviado (CVA) del candidato** de la FECYT/MINECO (máximo 4 páginas) generado mediante el editor online <https://cvn.fecyt.es/editor/> o la plantilla Word de este organismo en formato PDF. Los méritos y contribuciones deberán quedar claramente reflejados, especialmente en las publicaciones (indicar **posición en la lista de autores**), en los proyectos de investigación y patentes. Se valorarán los artículos publicados en los últimos 5 años, dentro de cualquier área del conocimiento. Ver el documento de la convocatoria "instrucciones CVA" para más información (Applicant CVA).

*CVAs de 5 o más páginas, con información incompleta y/o en español podrá implicar la denegación de la solicitud al no entregarse la documentación solicitada adecuadamente.*

- **Memoria científica de investigación** (plantilla Fundación, formato PDF). Incluyendo declaración responsable, resumen científico/abstract, resumen divulgativo del proyecto, plan de divulgación de resultados científicos a la sociedad y colaboración con la Asociación, antecedentes, bibliografía, objetivos, metodología, plan de trabajo, cronograma, importancia del trabajo en oncología y potencial de aplicación de resultados a la práctica clínica, implicaciones éticas e historial científico, estructura del grupo receptor y justificación razonada de los distintos conceptos a los que irá destinada la ayuda solicitada (Scientific Proposal).

En la declaración responsable, firmada por el solicitante, incluida en la memoria científica, se detallarán los criterios por los que el solicitante debería ser considerado como perfil Lab AECC. Se recomienda referir los proyectos más antiguos de los cuales se ha sido beneficiario como jefe de grupo, artículos de correspondencia más antiguos, ayudas Ramón y Cajal, Miguel Servet, Ikerbasque, etc., posición específica dentro de un centro de investigación y otros méritos que se consideren. Además, será necesario aclarar si el proyecto guarda relación con alguno solicitado a otra entidad financiadora que se encuentre en evaluación o que esté siendo financiado. Se considerará investigador principal de un proyecto aquel beneficiario de una convocatoria nacional/internacional competitiva. Esta revisión será sometida a una valoración por parte del comité científico. En caso de que el solicitante posea laboratorio propio especificar el nombre de éste, composición y fecha de formación. Los solicitantes que se acojan a los supuestos de interrupción referente a los plazos desde que el Investigador Principal es independiente deben hacerlo constar en el formulario de solicitud y adjuntar el documento acreditativo junto con la memoria científica (generar



un archivo PDF con ambos documentos). Además, deberá incluir cualquier otro tipo de ayuda o financiación procedente de fuentes públicas o privadas obtenidas o solicitadas en relación con la propuesta presentada a la presente convocatoria de ayudas de la Asociación. Si dicha información fuera claramente omitida durante el desarrollo del proceso de selección, adjudicación o seguimiento de la ayuda, la Fundación se reserva el derecho a eliminar la solicitud, o en su caso, resolver la concesión de la misma y a solicitar la devolución de las cantidades aportadas por la Fundación.

*Memorias de extensión superior a la permitida y/o en español podrá implicar la denegación de la solicitud.*

- **Presupuesto (Budget)** (plantilla Excel Fundación) distribuida en tres anualidades, justificando los distintos conceptos a los que irá destinada la ayuda solicitada. Los conceptos susceptibles de ayuda se detallan en el Anexo I “Guía de costes” de este documento. Los gastos de patentes y propiedad intelectual deben ser incluidos en el presupuesto. Teniendo en cuenta la procedencia de la financiación de la Fundación, las ayudas no podrán destinarse en ningún caso a financiar gastos indirectos. No se admitirán gastos superiores al 40% destinados a la partida de personal. Los gastos de viajes, dietas y congresos, no deberán superar el 5% del total del proyecto. Se requerirá la contratación de una persona (técnico, predoctoral o postdoctoral) a cargo del proyecto. Se podrá contemplar una partida a personal superior a este 40% debidamente justificada. Los gastos de viajes, dietas y congresos, no deberán superar el 5% del total del proyecto.

En el caso de que se disponga de cualquier otro tipo de ayuda o financiación procedente de fuentes públicas o privadas, se deberán expresar aportando la documentación oportuna. Si dicha información fuera claramente omitida durante el desarrollo del proceso de selección, adjudicación o seguimiento de la ayuda, la Fundación se reserva el derecho a eliminar la solicitud, o en su caso, resolver la concesión de la misma y a solicitar la devolución de las cantidades aportadas no disfrutadas por la Fundación.

- **Conformidad del centro de investigación** donde se vaya a realizar el proyecto, que incluye: informe razonado de la comisión de investigación o de la dirección del centro y carta de aceptación del mismo (Letter of Support from the Research Center).

Esta carta deberá estar firmada por un representante legal del centro, y deberá recoger el reconocimiento del candidato como jefe de un grupo de investigación independiente en el organigrama del centro de investigación o, en caso que corresponda, se deberá incluir el compromiso de dotar de este estatus al solicitante en el plazo de 6 meses desde la solicitud.

*La entrega de Carta de conformidad sin alguna de las firmas requeridas podrá implicar la denegación de la solicitud.*

**Tarifas internas y externas** vigentes del centro de investigación (Internal and External Technical Services Rates). Deben quedar reflejadas las tarifas de los servicios que ofrece el centro a grupos de investigación pertenecientes a éste (internas) y a otros centros de investigación (externas).

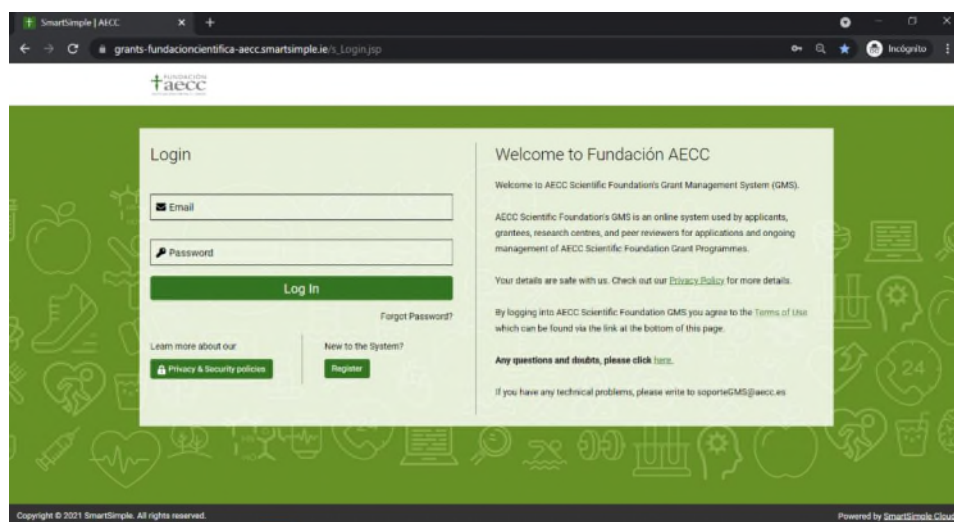
Durante el proceso de revisión de solicitudes Fundación podrá requerir información adicional que deberá ser aportada por el solicitante.



## 6. Presentación de las solicitudes

Los solicitantes deberán acceder al Área Personal dentro del Área del Investigador [www.contraelcancer.es/es/area-investigador](http://www.contraelcancer.es/es/area-investigador) y registrarse en el sistema de gestión de ayudas, en adelante GMS (AECC Scientific Foundation's Grant Management System) <https://www.contraelcancer.es/es/area-investigador/acceso>

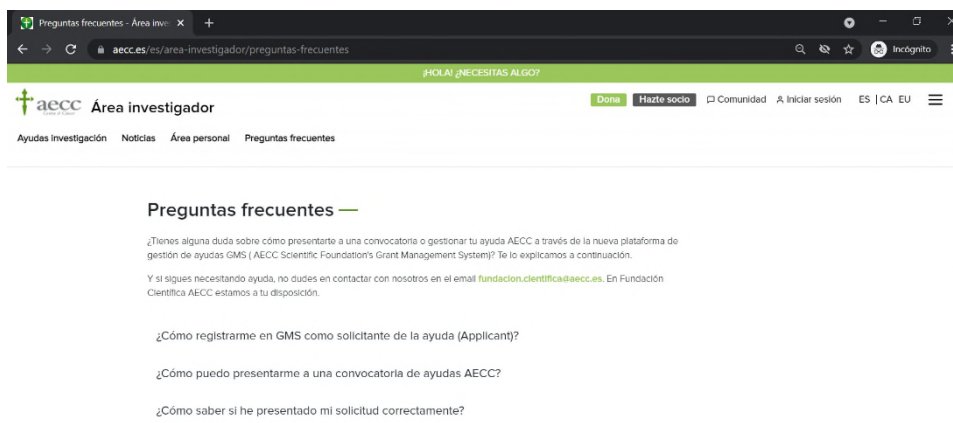
La página de registro para presentar las solicitudes es la siguiente y para registrarse por primera vez debe pincharse en *New to the System? Register*:



Tras completar el proceso de registro, se podrá realizar cualquier solicitud utilizando las plantillas disponibles para la presente convocatoria.

Los solicitantes disponen de material explicativo con las instrucciones necesarias para presentar la solicitud en el Área del Investigador. El manual de uso de la plataforma y la documentación de la convocatoria (bases, plantillas, etc.) puede encontrarse dentro de la plataforma una vez se inicie una solicitud. Además, puede consultarse la sección de Preguntas frecuentes en la web [www.contraelcancer.es/es/area-investigador](http://www.contraelcancer.es/es/area-investigador)





Sólo se aceptará documentación por esta vía, no siendo aceptada documentación por cualquier otro canal.

### Plazo de presentación de solicitudes

El plazo de presentación de solicitudes finaliza **el 26 de enero de 2023 a las 15:00h (horario peninsular)**. El sistema no aceptará envíos posteriores a esa fecha.

Una vez completada la solicitud, el investigador validará toda la información antes del envío de la misma. El solicitante es responsable de toda la información contenida en la documentación aportada y garantiza su veracidad. Si el envío de la solicitud es correcto, el usuario recibirá un justificante de confirmación desde la dirección de correo electrónico [noreply@smartsimple.ie](mailto:noreply@smartsimple.ie) o [noreply.fundacioncientifica@smartsimple.ie](mailto:noreply.fundacioncientifica@smartsimple.ie)

Se recomienda consultar el buzón de correo no deseado y, en caso de que el justificante de confirmación haya sido recibido en éste, cambiar la norma para que se reciban en la bandeja de entrada. Podrá consultar el estado de la solicitud en todo momento desde el Área Personal dentro del Área del Investigador. Se recomienda visitar la plataforma frecuentemente para consultar cambios de estado de la solicitud o peticiones por parte de Fundación que se realicen a través de la misma.

El sistema no aceptará envíos posteriores a la fecha de cierre de la convocatoria, y sólo serán evaluadas aquellas solicitudes que hayan sido enviadas en el plazo de presentación de solicitudes. El sistema no aceptará envíos posteriores a la fecha de cierre de la convocatoria. **Se recomienda el envío de solicitudes con tiempo suficiente para evitar cualquier tipo de incidencia con la plataforma web.**

**Si la solicitud aportada es incompleta o no cumple con los requisitos de esta convocatoria será desestimada, no existiendo la posibilidad de subsanación de errores.**

### 7. Evaluación y selección

Todas las solicitudes serán revisadas por la Fundación para asegurar que están completas y que cumplen con los requisitos exigidos por la convocatoria.



Todos los solicitantes podrán consultar el estado de su solicitud a través del espacio web: Área del Investigador [www.contraelcancer.es/es/area-investigador](http://www.contraelcancer.es/es/area-investigador)

A efectos del proceso de evaluación, solo se tendrá en cuenta la información contenida en los documentos aportados telemáticamente antes de la fecha de cierre del plazo de presentación de solicitudes. No será posible la actualización posterior de la información contenida en dichos documentos.

El proceso de evaluación de las solicitudes presentadas a esta convocatoria será llevado a cabo por un panel de expertos en la materia y consta de dos fases:

- **Fase I.** Preselección. En esta fase se realizará una preselección de las solicitudes en base al potencial del CVA del solicitante y de las líneas estratégicas de la Asociación, quedando descartadas el resto de solicitudes. La evaluación y selección se realizará mediante un comité científico formado por un panel de evaluadores mixto, externo e interno, en el que intervendrán evaluadores científicos de relevancia en el campo. El resultado de esta fase se comunicará a todos los solicitantes a través del Área del Investigador.
- **Fase II.** Evaluación. Las propuestas que hayan superado la Fase I serán sometidas a una evaluación científico - técnica por la Agencia Estatal de Investigación (AEI). Las propuestas podrán ser también valoradas por pacientes, supervivientes y/o familiares pertenecientes al programa Patient Advocate AECC. Un comité científico con representación de la AEI establecerá el orden de priorización de las solicitudes. El resultado de esta fase se comunicará a través del Área del Investigador a las solicitudes que superen la Fase I.

#### Criterios de evaluación Fase II

- **Calidad científica, viabilidad y potencial de innovación** del proyecto propuesto (0-45 puntos).
- **Potencial del CV** del solicitante (0-45 puntos).
- Valoración de la **posibilidad de transferencia de los resultados a la práctica clínica e impacto científico-técnico** (0-10 puntos).

#### 8. Resolución de la convocatoria

El Patronato de la Fundación, en base a los informes de la AEI y las líneas estratégicas de la Fundación y la Asociación, tomará la decisión final de adjudicación que será firme y no recurrible.

Todos los solicitantes que hayan pasado a la Fase II serán informados a través del Área Personal dentro del Área del Investigador sobre la resolución de la convocatoria después de la reunión de adjudicación de ayudas del Patronato, (la fecha aproximada se incluye en la plataforma de gestión de ayudas junto con los datos de la convocatoria). Se recomienda consultar el estado de la solicitud y apartado Email, donde se encontrarán los correos que se hayan enviado desde la



plataforma a la dirección de correo electrónico que se haya introducido en la plataforma. Además, todas las solicitudes que hayan sido evaluadas por la AEI podrán tener acceso al informe de evaluación realizado por la AEI en el Área del Investigador después de la resolución de la ayuda.

La resolución de la ayuda podrá ser publicada en la web de la Asociación. Los beneficiarios deberán enviar una carta formal de aceptación (plantilla Fundación, formato PDF) de la ayuda a través del Área del Investigador. Asimismo, deberán participar en el Acto Institucional de la Asociación, donde se hará entrega de las ayudas concedidas.

## 9. Formalización de la Ayuda

Los adjudicatarios tendrán de plazo máximo para comenzar con la ayuda el **1 de diciembre de 2023**.

### Régimen jurídico general

La relación contractual de la Fundación se establecerá con la institución a través de la suscripción de un convenio y todo ello con independencia de las relaciones internas y de coordinación que surjan entre dicha institución y el investigador, así como con los empleados de ésta, sin que surja ningún tipo de relación o vínculo contractual entre a Fundación y el grupo o sus miembros o, en su caso, las demás instituciones intervinientes y/o sus empleados.

El convenio se firmará de forma telemática a través de la plataforma digital XOLIDO SIGN o equivalente.

En este sentido, la institución se comprometerá a mantener indemne y no reclamar a la Fundación por ningún tipo de reclamación, daño o perjuicio que traiga causa de las relaciones internas que surjan entre la institución, el grupo y, en su caso, demás instituciones intervinientes, así como con sus empleados o con cualesquiera otros terceros o Administraciones Públicas que se vieran afectadas por el desarrollo del proyecto de investigación.

La institución y las demás instituciones colaboradoras señaladas en los proyectos de investigación concedidos mantendrán de forma directa las relaciones jurídicas que procedan con los investigadores y el resto de personal del grupo, regulando las relaciones otras instituciones, centros de investigación y/u hospitales que considere oportunas para regular el uso de la financiación y demás obligaciones inherentes al proyecto de investigación, sin que la Fundación realice ningún tipo de intervención al respecto.

A los efectos de la Fundación, los investigadores y/o el grupo dependerán única y exclusivamente de la institución con quien la Fundación suscriba el mencionado convenio y nunca de la Fundación que únicamente financiará económicamente las cantidades incluidas en el proyecto de investigación aprobado.

La aceptación de la financiación no implica ninguna clase de vinculación jurídico-laboral entre las personas que participen en el grupo, los investigadores y la Fundación, no correspondiendo a ésta, bajo ningún concepto o circunstancia, las obligaciones y formalidades derivadas de la actividad de dichas personas, a título ilustrativo las de carácter laboral, administrativo, fiscal,



etc., así como de cualquier responsabilidad derivada del incumplimiento de cualquier norma que les resulte de aplicación.

La Fundación no se responsabiliza de la actuación de los investigadores que hayan recibido la ayuda, ni de los daños y perjuicios que les puedan sobrevenir derivados de la actividad objeto de la ayuda, ni tampoco de los que puedan ocasionarse a cualesquiera terceros.

### Contenido del convenio

El convenio que regule la financiación concedida especificará los derechos y las obligaciones de ambas partes y, entre otros, se incluirán los siguientes puntos:

- Identidad del beneficiario del proyecto de investigación.
- Identidad de los miembros del grupo o de los investigadores que vayan a desarrollar el proyecto de investigación.
- Plazo de inicio y finalización del proyecto de investigación. Bajo circunstancias excepcionales, debidamente justificadas y tras la aprobación de la documentación por parte de la Fundación se permitirá una prórroga de 6 meses para la ejecución del proyecto sin que esto suponga una mayor dotación económica de la concedida inicialmente.
- Importe de la financiación concedida y forma de pago.
- Cumplimiento de los objetivos señalados en el proyecto de investigación.
- Seguimiento del proyecto de investigación (que incluirá la elaboración de memorias anuales y de una memoria final, así como de información divulgativa que el investigador debe proporcionar cuando le sea requerida, etc.).
- Documentación acreditativa de la relación jurídico-contractual (laboral o de otro tipo legalmente aplicable), que exista o existirá entre cada uno de los miembros del grupo del proyecto de investigación o los investigadores y la institución, o en su caso aquellos hospitales o centros distintos a la institución en los que se realice parte del proyecto de investigación.

Si hubiera resultados susceptibles de ser protegidos y explotados derivados del trabajo objeto del proyecto se regularán en un contrato específico entre las partes, sin perjuicio del derecho moral del autor o autores de la invención o de la aplicación a que se les reconozca como tales.

### 10. Pago

La dotación económica será abonada directamente a la institución y gestionada por la misma. El primer pago se efectuará a lo largo del primer mes a partir de la fecha de entrada en vigor del convenio. Los siguientes pagos serán efectuados siempre que el proyecto cuente con las aprobaciones necesarias para su ejecución y contra la previa presentación de un seguimiento científico, económico y divulgativo y posterior conformidad con los mismos por parte de Fundación. Si no se superan seguimientos, se acusan retrasos en la ejecución o se propone redistribución de objetivos se valorará la posibilidad de suspender el convenio, retrasar el pago o disminuir la cantidad a transferir en la siguiente anualidad.

**Teniendo en cuenta la procedencia de la financiación concedida, estos fondos en ningún caso podrán destinarse a costes indirectos.**



## 11. Seguimiento del proyecto

Los seguimientos serán presentados a través de la misma plataforma web utilizada para la presentación del proyecto. El investigador será avisado con anterioridad para poder completar los seguimientos científicos, económicos y divulgativos.

La Fundación se reserva el derecho de auditar el desarrollo del proyecto de investigación en cualquier momento.

### Seguimiento científico

El beneficiario del proyecto deberá remitir un informe técnico anual a la Fundación describiendo la evolución de su trabajo.

Al término del proyecto de investigación, presentará el informe final con los resultados científicos del mismo, y podrá ser requerido para hacer públicos los más destacados en el curso de una reunión organizada por la Fundación.

Si durante el seguimiento del proyecto se identificaran resultados de interés por parte del equipo de innovación de Fundación, éstos podrán ser incorporados al programa de innovación de ésta.

Los proyectos adjudicados deberán cumplir con la política de integridad científica y la política de open access de la Fundación. Todos los resultados derivados deberán ser compartidos en abierto según los criterios especificados en este último documento, excepto en aquellos casos que estén justificados.

### Seguimiento económico

Al término de cada anualidad, el centro de investigación deberá presentar la justificación económica de los gastos, según se detalla en el convenio que formaliza la concesión de la ayuda.

### Seguimiento divulgativo

Al término de cada anualidad, y siempre que Fundación lo requiera, el beneficiario presentará un seguimiento divulgativo relativo a su proyecto.

## 12. Cambios del proyecto

Cualquier cambio que pueda afectar al desarrollo del proyecto deberá ser notificado y autorizado previamente por la Fundación, a través de la plataforma web: Área del Investigador, mediante la solicitud de una modificación (Change Request).

## 13. Difusión

El beneficiario deberá citar a la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer en cualquier comunicación científica oral o escrita sobre el proyecto de investigación y/o los resultados obtenidos a partir de la ayuda recibida (como artículos científicos o comunicaciones en congresos), como entidad responsable del apoyo económico al proyecto de investigación. En comunicaciones a sociedad o medios de comunicación relacionadas con el proyecto financiado,



el beneficiario deberá mencionar el apoyo de la Asociación Española Contra el Cáncer, tal y como se especifica en la Brand Guidelines que estará siempre a disposición del investigador.

Además, el investigador deberá enviar una copia de los artículos científicos una vez sean aceptados y previamente a su publicación para poder coordinar una comunicación conjunta con el centro de investigación. **El incumplimiento de esta condición podrá ser causa de resolución anticipada de la ayuda.**

Se podrá requerir al investigador su participación en actos de difusión y divulgación de resultados del proyecto.

Al término del periodo de desarrollo del proyecto, el investigador podrá ser requerido para participar en un simposio de comunicación de resultados organizado por la Fundación, junto con todos los investigadores beneficiarios de la presente convocatoria.

Por otra parte, la Fundación podrá utilizar la información del proyecto de investigación seleccionado y los resultados del mismo en sus planes de difusión y comunicación corporativa.

Al inicio del periodo de la ayuda, la Fundación entregará al beneficiario instrucciones con las pautas de seguimiento y difusión requeridas.

#### 14. Resolución anticipada de la ayuda

Serán causas de resolución anticipada:

- La no presentación de información requerida por parte de Fundación como, por ejemplo, informes de seguimiento.
- La falsedad documental o no veracidad de los datos aportados.
- El incumplimiento de los objetivos que inicialmente se presentaron en cuanto a plazos, rendimiento y resultados.
- El incumplimiento de las obligaciones laborales, fiscales o de cualquier otro tipo del centro.
- En caso de que el centro de investigación aceptara otra ayuda destinada al mismo fin por parte de cualquier otro organismo, público o privado y no comunicara su renuncia por escrito y de manera inmediata a la ayuda de la Fundación.
- En general, el incumplimiento de cualquiera otra de las obligaciones que se recojan en el convenio.

En todos estos casos, la Fundación estudiará las circunstancias en las que se ha producido el incumplimiento, decidiendo sobre la conveniencia de revisar el programa o en su caso, resolver la ayuda, debiendo el centro devolver las cantidades percibidas o las no disfrutadas. Igualmente, se incluirá la posibilidad de penalizar al solicitante con la inadmisión de sus solicitudes en las dos convocatorias siguientes de ayudas de la Asociación, de cualquier tipo.

En caso de que el centro beneficiario presentara la renuncia a la ayuda concedida, ésta deberá ser razonada y se procederá por parte del centro a la devolución de las cantidades aportadas no disfrutadas hasta la fecha. La Fundación estudiará los motivos alegados por el centro en su renuncia, reservándose del mismo modo, el derecho de solicitar la devolución de los importes totales aportados.



En caso de no devolución, la Fundación se reserva el derecho a emprender las acciones legales que se consideren oportunas.

## 15. Protección de Datos de Carácter Personal

De conformidad con la normativa vigente, se informa a los solicitantes, de que los datos facilitados serán tratados por la Fundación cuyos datos de contacto son los siguientes:

CIF: G-28655033

Domicilio social: Calle Teniente Coronel Noreña, 30, 28045, Madrid

Correo electrónico: [dpo\\_fc@contraelcancer.es](mailto:dpo_fc@contraelcancer.es)

### Participación en la convocatoria

Al participar en la presente convocatoria, los solicitantes aceptan que Fundación, como Responsable del Tratamiento de sus datos (“Responsable”, trate sus datos para las siguientes finalidades:

- gestionar la participación de los solicitantes en la convocatoria, el desarrollo de la misma y la designación del beneficiario,
- gestionar la publicidad de la convocatoria y sus resultados a través de las páginas webs, redes sociales titularidad de la Fundación y Asociación, así como, en el sitio web [www.contraelcancer.es/es/area-investigador](http://www.contraelcancer.es/es/area-investigador) donde se publicará la lista oficial de beneficiarios y suplentes,
- cumplir con las obligaciones legales y/o fiscales que pudieran resultar de aplicación a Fundación en su condición de entidad organizadora y financiadora,
- gestionar el envío de información sobre actividades, eventos y convocatorias que gestione o en las que colabore Fundación salvo que el solicitante muestre su oposición a dicho tratamiento,
- realizar análisis anonimizados con fines estadísticos.

El Responsable únicamente recabará los datos que sean necesarios de los solicitantes para poder llevar a cabo la convocatoria.

- Datos identificativos: nombre, apellidos, DNI, fecha de nacimiento.
- Datos de contacto: número de teléfono, dirección de correo postal, dirección de correo electrónico.
- Datos académicos y profesionales: carrera profesional, formación, titulaciones, historial del estudiante, experiencia profesional, pertenencia a colegios o asociaciones profesionales, situación laboral, etc.

No obstante, en caso de que el solicitante sea seleccionado, el Responsable podrá solicitar información adicional con el objeto de proceder a la firma del convenio en el que se detallará la relación contractual entre Fundación y el beneficiario.

En caso de que no resulte seleccionado como Beneficiario, los datos personales registrados en el formulario de la solicitud serán conservados durante el plazo de 1 año y podrán ser utilizados por la Fundación con la finalidad de mantenerles informados sobre actividades y noticias de la Fundación y de la Asociación que puedan ser de interés del solicitante.



Si bien, tal y como informamos en el apartado “Requisitos de las solicitudes”, la memoria científica, incluyendo por tanto a los datos identificativos de los profesionales que se incluyen en la misma, será conservada durante el plazo de 5 años, con el fin de garantizar y verificar que el proyecto no ha sido remitido con carácter anterior, y en su caso cuente con cambios significativos que permitan volver a presentar la candidatura a la nueva convocatoria.

Los datos personales de los Beneficiarios se conservarán durante el tiempo necesario para la realización de las finalidades para las que fueron recogidos. Posteriormente, en caso de ser necesario, Fundación mantendrá la información bloqueada los plazos legalmente establecidos, procediendo a la supresión efectiva tras dicho plazo.

#### Obligación de facilitar los datos

Los datos solicitados tendrán carácter obligatorio (salvo que en el campo requerido se indique lo contrario) para cumplir con las finalidades establecidas. Por lo tanto, si no se facilitan los mismos o no se facilitan correctamente no podrá participar en la presente convocatoria.

#### Legitimación del tratamiento

El tratamiento de los datos del solicitante por parte del Responsable está basado en el consentimiento, el cual puede retirar en cualquier momento. No obstante, en caso de retirar su consentimiento, ello no afectará a la licitud de los tratamientos efectuados con anterioridad.

En caso de que el solicitante sea seleccionado como beneficiario, los datos facilitados serán tratados sobre la base de la ejecución del contrato que se suscribirá entre las partes.

El tratamiento de sus datos para el envío de información sobre actividades, eventos y convocatorias gestionadas o en las que colabore la Fundación, se basará en el interés legítimo reconocido por la normativa vigente.

Asimismo, el tratamiento de los datos para realizar análisis anonimizados con fines estadísticos se basará en el interés legítimo de la Fundación.

#### Comunicación de datos

Los datos del solicitante podrán ser comunicados:

- A la Agencia Estatal de Investigación (AEI), con la finalidad de valorar la solicitud de los solicitantes.
- A proveedores necesarios para el adecuado cumplimiento de las obligaciones legales y/o de las finalidades arriba indicadas. Siendo Fundación en todo momento el Responsable del Tratamiento de los datos de los solicitantes.
- A la Asociación con domicilio social en la Calle Teniente Coronel Noreña 30, 28045, Madrid, NIF: G- 28197564, para realizar las publicaciones relativas a la convocatoria y a los resultados a través de las páginas webs y redes sociales de las que es titular, siendo Fundación en todo momento el Responsable del Tratamiento de los datos de los solicitantes.
- A las Administraciones Públicas que por ley corresponda.
- A los evaluadores pertenecientes al programa Patient Advocate AECC involucrados en la valoración de proyectos.



Los destinatarios indicados en el presente apartado pueden encontrarse ubicados dentro o fuera del Espacio Económico Europeo, encontrándose en este último caso debidamente legitimadas las transferencias internacionales de datos.

### Seguridad de los Datos

La Fundación tiene implantadas las medidas de índole técnica y organizativas necesarias que garanticen la seguridad de sus Datos Personales y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que están expuestos.

### Responsabilidad del Solicitante

Los solicitantes garantizan que los datos aportados, en su caso, son verdaderos, exactos, completos y actualizados, siendo responsable de cualquier daño o perjuicio, directo o indirecto, que pudiera ocasionarse como consecuencia del incumplimiento de tal obligación.

En el caso de que los datos aportados, en su caso, pertenecieran a un tercero, el Participante/Interesado encargado de completar la solicitud garantiza que ha informado a dicho tercero de los aspectos contenidos en estas bases y obtenido su autorización para facilitar sus datos al Responsable para los fines señalados.

Si los datos de carácter personal de quienes participen en la convocatoria fueran inciertos, falsos o incompletos o no fueran actualizados, la Fundación se reserva el derecho a denegar su solicitud, quedando libre de toda responsabilidad al respecto.

### Derechos de los solicitantes.

En todo momento, los solicitantes podrán ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación de su tratamiento, oposición, revocación, a la portabilidad de sus datos, derecho a retirar el consentimiento prestado, recogidos en el Reglamento General de Protección de Datos, dirigiendo un escrito a la Fundación indicando como referencia el nombre de la convocatoria la siguiente dirección: [dpo\\_fc@contraelcancer.es](mailto:dpo_fc@contraelcancer.es). Así mismo, de considerar que sus derechos no se están atendiendo adecuadamente, los participantes podrán ejercer su derecho a solicitar la tutela de la de la Agencia Española de Protección de Datos.



## 16. Final

Las circunstancias o cuestiones no previstas o las dudas que pudieran surgir en la interpretación de las bases de la presente convocatoria serán resueltas según criterio de la Fundación y su decisión será no recurrible.

Para la resolución de **dudas acerca de la convocatoria** dirigirse a:

FUNDACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER  
C/ Teniente Coronel Noreña, 30  
28045 Madrid  
Tel. 900 100 036  
[fundacion.cientifica@contraelcancer.es](mailto:fundacion.cientifica@contraelcancer.es)

Para la resolución de **dudas acerca de la plataforma online de gestión de Ayudas** dirigirse a:

[soporteGMS@contraelcancer.es](mailto:soporteGMS@contraelcancer.es)



# LAB AECC 2023

## SCIENTIFIC PROPOSAL

**TITLE (IN ENGLISH)** Precision genetics to tackle pancreatic cancer chemoresistance

**TÍTULO (EN ESPAÑOL)** Genética de precisión para el tratamiento del cáncer de páncreas quimiorresistente

**APPLICANT'S FIRST AND LAST NAME**

**RESEARCH CENTRE** Fundación para la Investigación Biomédica de Andalucía Oriental (FIBAO)

**KEYWORDS** Pancreatic cancer, chemoresistance, metastasis, KRAS, single-cell RNA seq, tumor-on-a-chip, precision medicine.

### ANSWER THE FOLLOWING QUESTIONS:

- Have you been previously awarded an FC AECC grant? If so, please, specify the name of the call. No
- Is this proposal the continuation of a project previously funded by FC AECC? No
- Has this proposal been previously submitted to an FC AECC call? If so, please, clarify the differences. No

- This document must be submitted in **PDF** format.
- The maximum length of this document should not exceed **30** pages including this first page. **NOTE:** it is possible to adapt the length of each section according to your needs.
- It is imperative to use Arial 10, line spacing 1.5, margin 1.27.



## SECTIONS TO COMPLETE

### APPLICANT'S GOOD FAITH STATEMENT

In Granada at January the 20<sup>th</sup>, 2023

Mrs María de la Paz Zafra Martín, ID number, 50755985E, applicant of the LAB AECC 2023 proposal, declares to be an independent group leader since 01/09/2022 of the laboratory Cancer Genetics and Precision Medicine at the University of Granada and soon to be in ibr.Granada as well. The actual members of the laboratory are:

1. Gema Jiménez Gonzalez (Postdoctoral Fellow)
2. Laura de Lara Peña (PhD Student)
3. Giselle Xavier Reis (PhD Student)
4. Cristina Marquez Gálvez (Master Student, potential PhD candidate)

*The merits of the applicant to the Lab AECC Call have to be listed below. Please, indicate all the projects awarded as principal investigator (including Ramón y Cajal, Miguel Servet, Ikerbasque grants, etc.), correspondence articles, role at the research centre, and other merits that should be considered while reviewing the application. This document shall be evaluated by the scientific committee.*

#### 1. Projects awarded:

- Ramón y Cajal Programme (Biomedicine). RYC2020-028855-I. PI: Maria de la Paz Zafra Martin (Granada University). 1/09/2022 – 31/08/2027. 219,250 €
- Defining the role of different allele-specific KRAS mutations in pancreatic adenocarcinoma. Incoming Junior Leader Fellowship La Caixa. PI: Maria de la Paz Zafra Martin (ibr.GRANADA/FIBAO). 31/12/2021-30/12/2024. 295,530.60 €.
- Defining the impact new Kras mutant strains in pancreatic cancer progression and therapy response (T32CA203702). PI: Maria de la Paz Zafra Martin (Weill Cornell Medicine). T32 training program in Molecular and Translational Oncology Research, non-citizen slot. National Cancer Institute (NCI) / Weill Cornell Medicine. 01/07/2017- 30/06/2019. \$122,244.28.

#### 2. Correspondence Articles:

Zafra MP<sup>#</sup>, Parsons MJ, Kim J, Alonso-Curbelo D, Goswami S, Schatoff EM, Han T, Katti A, Calvo Fernandez MT, Wilkinson JE, Piskounova E, Dow LE<sup>#</sup>. **An in vivo KRAS allelic series reveals distinct phenotypes of common oncogenic variants.** Cancer Discovery, 2020, 10(11), 1654-1671. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0442.



In addition, I confirm that I have not received other award, subsidies, income, or any other resources that fund the goals described in this proposal.

However, the following grants related to this proposal have been approved for funding or applied to (if applicable): *please, indicate the title of the project, call, year, entity, amount, the aim of the project, differences and similarities, and execution period.*

1. Applied (but not funded). Deciphering specific KRAS-mutation signatures to improve precision medicine in pancreatic cancer. Aim: Study KRAS mutational signatures using proteomics and phosphoproteomics. The current project also seeks to understand KRAS biology but it focuses in TME heterogeneity after chemotherapy treatment and uses a different approach: single cell RNA sequencing. Health Research 2023, La Caixa, 500,000 euros, September 2023 – December 2026 (if funded).



Signature. María de la Paz Zafra Martín



## RESEARCH ABSTRACT

KRAS is the most frequently mutated oncogene in human cancer and a potent oncogenic driver, yet we know surprisingly little about how highly recurrent alterations dictate tumor cell behavior. A recent pan-cancer analysis shows that the selection for specific KRAS mutations in particular tissues, often dominates mutational signatures, suggesting that specific mutations underpin the biological mechanisms of cell transformation. We have previously created an allelic series of new *Lox-Stop-Lox (LSL)-Kras* mutant mice, reflecting codon 12 and 13 mutations that are highly prevalent in lung (KRAS<sup>G12C</sup>), pancreas (KRAS<sup>G12R</sup>) and colon (KRAS<sup>G13D</sup>) cancers. This proposal will focus on pancreatic cancer, as it is a lethal cancer in desperate need for novel therapy approaches and is uniquely dependent on KRAS activation. Through a careful analysis using 1) orthotopic transplantation-based model systems of pancreatic organoids carrying different KRAS mutations, in combination with 2) ex vivo systems including human donor pancreatic tumor organoids, and “tumor-on-a-chip” devices, we will shed light on the cellular mechanisms related to chemotherapy resistance in tumor associated to specific-KRAS mutations. We plan to perform single-cell RNA-sequencing (scRNAseq) to reveal unappreciated cell populations alongside the role of cellular heterogeneity within the tumor before and after gold standard chemotherapy regimens. Thus, this proposal has the unique opportunity to make a significant contribution to the understanding of KRAS function and the impact of specific KRAS alterations in cancer growth and treatment response.

## INFORMATIVE TITLE AND SUMMARY

### Targeting mutation-specific nodes to overcome pancreatic cancer chemoresistance

Pancreatic cancer is a disease with a poor prognosis due to its low survival, and is expected to become the second leading cause of cancer mortality in Europe in the coming years. Despite the efforts made by medicine in recent decades, the reality is that current treatments to fight pancreatic cancer are not effective. Part of the problem is the late diagnosis of the disease because the initial symptoms go unnoticed or are common to other diseases. Once diagnosed, most patients receive chemotherapy and, unfortunately, the development of resistance to such treatment is quite recurrent. Therefore, there is an urgent need to find new effective therapies to combat this devastating scenario. This proposal aims to contribute to improve what is known as precision or personalized medicine. This concept applies to those therapeutic strategies where the specific characteristics of each patient are taken into account. In particular, we will focus on tumors induced by mutations in the *KRAS* oncogene, which is altered in more than 95% of patients with pancreatic adenocarcinoma. Importantly, distinct alterations within the *KRAS* gene could be found across patients, and there is scientific evidence suggesting substantial differences among them in response to treatments. We now aim to delve into the tumor biology and populations dynamics displayed by these different *KRAS* mutations in response to the gold standard treatment: chemotherapy, in order to uncover and characterized new targetable nodes and generate personalized therapies for each patient with pancreatic cancer. The choice of chemotherapy as the treatment to find resistant populations is due to two reasons: 1) it is the most widely used treatment at present and originates resistance in the majority of patients and, 2) there are no studies that relate the type of mutation in *KRAS* with different mechanisms of resistance to specific chemotherapeutic agents.



To do so, we will identify gene signatures by analyzing and classifying different tumors using sequencing techniques. After characterizing these populations, we will proceed to search for and design treatments that specifically eliminate them. We plan to undertake the following experimental methodology: 1) organoid (three-dimensional and multicellular structures) transplants in mouse pancreas with different KRAS mutations previously generated in our laboratory, in combination with 2) generation of human tumor organoids from donor pancreatic tumors. Samples obtained from patient biopsies or after tumor resection surgery will be first sorted by the type of KRAS mutation and other frequently altered genes (*TP53*, *CDKN2*, *SMAD4*, *PI3KCA*) and then organoids, which preserve part of the structure and relevant populations of these tumors, will be generated. These tumor-derived organoids will be treated with therapeutic combinations in order to find specific and precise therapies for each type of pancreatic cancer patient. The aim of this project is to improve the clinical parameters of patients, and thus their quality of life, through the application of precision medicine.

### **Genética de precisión para descubrir nuevas dianas para el tratamiento del cáncer de páncreas quimiorresistente.**

El cáncer de páncreas es una enfermedad con un pronóstico desalentador por su baja supervivencia, y con expectativas de convertirse durante los próximos años en la segunda causa de mortalidad por cáncer en Europa. A pesar de los esfuerzos realizados por la medicina en las últimas décadas, la realidad es que los tratamientos actuales para luchar contra el cáncer de páncreas no son efectivos. Parte del problema es el diagnóstico tardío de la enfermedad debido a que los síntomas iniciales pasan desapercibidos o son comunes a otras enfermedades. Una vez diagnosticado, la mayoría de los pacientes reciben quimioterapia y, desgraciadamente, el desarrollo de resistencias a dicho tratamiento es bastante recurrente. Por tanto, existe una necesidad urgente de encontrar nuevas terapias efectivas para luchar contra este devastador escenario. Esta propuesta pretende contribuir a mejorar lo que se conoce como medicina de precisión o personalizada. Este concepto se aplica a aquellas estrategias terapéuticas donde se tiene en cuenta las características específicas de cada paciente. En particular, nos centraremos en la genética tumoral. El 95% de los adenocarcinomas de páncreas están inducidos por mutaciones en el oncogén KRAS, sin embargo, no existe una única mutación en este gen, lo que es capaz de afectar a la efectividad de los tratamientos. Por ello, estudiaremos el comportamiento de diferentes tratamientos antitumorales teniendo en cuenta cada mutación específica, con el fin de generar terapias personalizadas para cada paciente con cáncer de páncreas.

En concreto, nuestro objetivo principal es detectar poblaciones celulares, dentro de tumores con diferentes mutaciones en el de gen KRAS, y estudiar por qué se comportan de manera distinta frente al tratamiento quimioterapéutico. Para ello identificaremos distintas “firmas” moleculares diferentes con técnicas avanzadas de secuenciación, de tumores quimiorresistentes y genéticamente distintos. Tras la caracterización de dichas poblaciones, se procederá a la búsqueda y diseño de tratamientos que específicamente las eliminen. La elección de la quimioterapia como tratamiento para encontrar poblaciones resistentes, se debe a dos razones: 1) es el tratamiento más usado en la actualidad y que genera resistencia en la mayoría de pacientes, y 2) no existen estudios que relacionen el tipo de mutación en KRAS (gen altamente mutado en cáncer de páncreas) con diferentes mecanismos de resistencia a agentes quimioterapéuticos.



Para llevar a cabo esta idea utilizaremos la siguiente metodología experimental: 1) trasplante en el páncreas de ratones de organoides pancreáticos (estructuras tridimensionales y multicelulares que se asemejan a un tumor) con diferentes mutaciones de KRAS generados previamente en nuestro laboratorio, en combinación con 2) generación de organoides humanos procedente de tumores pancreáticos de donantes. Las muestras obtenidas de biopsias de pacientes o tras cirugía de resección del tumor, serán primeramente clasificadas por el tipo de mutación en *KRAS* y en otros genes frecuentemente alterados (*TP53*, *CDKN2*, *SMAD4*, *PI3KCA*) y a continuación se generarán cultivos tridimensionales (organoides), que conservan parte de la estructura y de las poblaciones relevantes de dichos tumores. Estos organoides derivados del tumor serán tratados con combinaciones terapéuticas con el fin de encontrar terapias específicas y precisas para cada tipo de paciente con cáncer de páncreas. La finalidad de este proyecto es la mejora de los parámetros clínicos de los pacientes, y con ello su calidad de vida, mediante la aplicación de medicina de precisión o personalizada.

## BACKGROUND AND CURRENT STATUS OF THE TOPIC. BIBLIOGRAPHY.

Pancreatic cancer (PC) is a deadly disease that has the dreadful prognosis of less than 10% overall 5-year survival rate, and it is expected to become second leading cause of death from cancer in Europe [1]. This pessimistic tendency is in part due to the fact PC is a symptomless disease in its earlier stages, leading to late diagnosis in most of the cases [2]. Once diagnosed, resection surgery in combination with adjuvant chemotherapy is the only potential cure. The two main gold standard regimens used as neoadjuvant therapies (20% of the cases) or for locally advanced or metastatic unresectable tumors (majority of patients) are chemotherapy-based: 1) Gemcitabine combined with nab-paclitaxel (GnP) or 2) 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX), which is far less toxic [3]. Regrettably, resistance mechanisms are common recurrent causes of treatment failure [2, 4] as metastasis thrive in this type of cancer in most of the patients. Thus, there is an urgent need to understand chemoresistance mechanisms and cell dynamics to find new therapeutic strategies to manage this devastating disease.

Precision medicine is an evolving therapeutic field that considers patient intrinsic variables (genetics, epigenetics, lifestyle, etc..) to find new tailored treatments to tackle this multifactorial disease. Whole genome sequencing of tumors has revealed cancer as a multi-disease, genetically complex and somewhat patient unique. In fact, the focus of this proposal is to link a specific genotype with an effective drug combination. Our gene of interest is KRAS, a well-known oncogenic driver mutated in more than 95% of all pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs). Importantly, there is a clear bias in the types and frequency of KRAS alterations across different cancer types [5]. In PDAC, the KRAS<sup>G12D</sup> mutation represents the most common mutation followed by KRAS<sup>G12V</sup>, KRAS<sup>G12R</sup> and KRAS<sup>G12C</sup>. However, the KRAS<sup>G13D</sup> mutation highly prevalent in colorectal cancer it is only present in less than 1% of PDAC patients. These data suggest that KRAS mutations are not equivalent. The biochemical properties of the different KRAS mutations have been well-characterized using in vitro systems [6], leading for instance, to the development of KRAS-G12C specific inhibitors [7]. They were designed to covalently bind to the cysteine when KRAS was in its inactive state (GDP-bound) and were soon brought into clinical trials with promising results specially in patients with

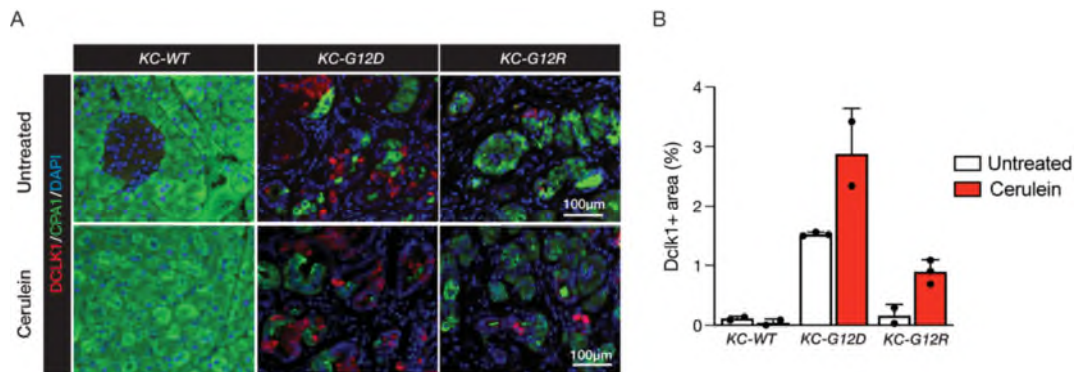


lung adenocarcinoma [8-10]. Regrettably, multiple mechanisms of resistance have been already encountered, reflecting the tumor dynamism and rapid adjustment to perpetuate survival [11]. New pan-RAS and RAS ON target inhibitors, or PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) are being developed and tested in combination therapy with inhibitors targeting different MAPK effector nodes and/or immunotherapy [12]. Therefore, structure and biochemistry of KRAS mutations are being thoroughly study and already being exploited. However, the phenotypic consequences and impact in cell heterogeneity and tumor biology evolution of each mutation have been much more difficult to define. Although a single mutation in the KRAS oncogene initiates tumorigenesis, the process of tumor formation and metastasis requires additional alterations in other genes and tumor microenvironment (TME) contribution [13]. For instance, there is data confirming the role of KRAS activation in promoting innate immune infiltration that drives tumor progression [14], but also mediate suppression of the adaptive immune response [15]. KRAS also drives fibroblast reprogramming in PC [16] and RAS signaling participates in the crosstalk between cancer stem cells (CSCs) and the microenvironment [17]. This complex genetics and tumor heterogeneity hinders the finding of successful therapies. Now, if we aim to improved pancreatic cancer treatment reality, we need to understand its composition and dynamics in the context of a specific genetic background.

Genetically defined pre-clinical mouse models offer an ideal setting to understand the relative contribution of each oncogenic KRAS mutation to therapy response. In this sense, we have recently shown that distinct KRAS mutations (KRAS<sup>G12D</sup>, KRAS<sup>G12R</sup>, KRAS<sup>G12C</sup>, KRAS<sup>G13D</sup>) drive tumor initiation in pancreas differently in newly generated genetically engineered mouse models (GEMs) [18], highlighting the importance of the genotype in driving phenotype.

To dissect the contribution of rare cell populations to tumor progression and response to chemotherapy, single cell transcriptomics has been proven as a reliable tool to identify, map and classify new subpopulations in other compartments as fibroblast or immune cells [19, 20]. Importantly, we have evidence to believe single cell RNA sequencing (scRNAseq) derived results will be insightful and relevant in this project, as we have gathered multiple preliminary examples showing changes in specific-cell population numbers depending on the KRAS mutation expressed. Pancreatic cancer is somewhat unique among solid tumors in that cancer cells form the minority of the tumor mass (as low at 10%) and CSCs conform less than 1% of the total tumor cells. However, CSCs have been attributed to play critical roles in resistance to treatment, promoting metastasis or contributing to generate tumor heterogeneity [21]. For instance, we have observed that KRAS<sup>G12R</sup> - expressing pancreas showed a marked decrease in the number of doublecortin-like- kinase (DCLK)1-positive cells which marks a type of stem cell [10] (**Fig.1**). This reduction in a known disease-initiating cell population may underlie the unusual difference observed in KRASG12R mutants during tumor initiation in pancreas, but more importantly highlights that distinct KRAS mutations impact in tumor heterogeneity. This work together with others [22-24], has dramatically changed the paradigm “all KRAS mutations are the same”.

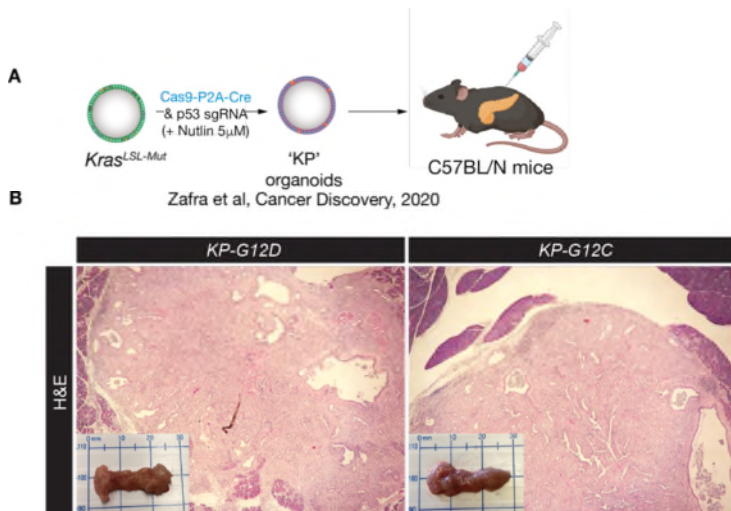




**Figure 1. Evidence of distinct cancer stem cell populations in  $Kras^{G12R}$  versus  $Kras^{G12D}$  mice in the pancreas.**  
 A. Immunofluorescent staining for DCLK1 in pancreatic tissue sections from untreated or cerulein-treated mice (Genotype: P48cre/LSL- $Kras^{G12D}$  or  $G12R$ ). B. Percentage of DCLK1+ stained area. Error bars are SD,  $n=2-3$  mice per genotype, as indicated.

Therefore, GEMMs are powerful tools that faithfully recapitulate human alterations; however, maintenance and breeding of the strains are costly and it is necessary to plan for long-term experiments to gather relevant results. This project proposes an alternative model: the orthotopic transplantation of pancreatic organoids, which is a fast, feasible, and reproducible system to accurately recreate a model of PDAC. Importantly, the organoid culture provides a flexible and genetically controlled context to interrogate specific-KRAS roles as well as treatment response. We have already started to orthotopically transplanting the pancreatic organoids already carrying different KRAS mutations to generate

syngeneic tumor models into C57BL/6N mice. For instance, within 12 weeks we observed tumor growth, infiltrates and an extensive stromal reaction in  $KRAS^{G12D}$  and  $KRAS^{G12C}$  expressing-tumors (Fig. 2).

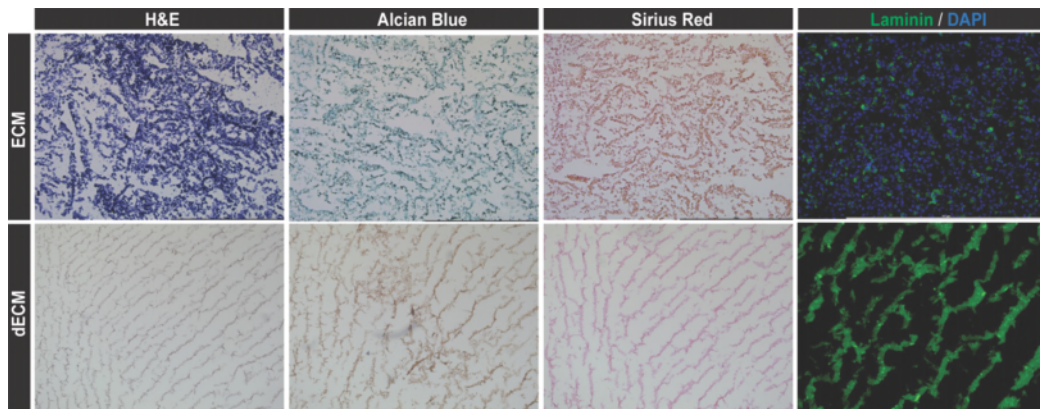


**Figure 2. A.**  $Kras$  mutations and  $p53$  loss (KP) were created after pancreatic organoids were infected with a vector containing a  $p53$  sgRNA and Cre recombinase, then selected in Nutlin-3 for 10 days. KP organoids were orthotopically transplanted and harvested 12 weeks after surgery. **B.** Hematoxylin & eosin stains and pancreas picture (bottom left) of orthotopically transplanted tumors (KP-G12D, left and KP-G12C, right)

Besides using these mouse transplantation systems to accurately recreate a faithful tumor ecosystem, this proposal also seeks out to integrate in parallel, patient record information and build complex ex vivo systems known as "tumor-on-a-chip", to test tumor responses to different therapies. In recent years, a great interest has been taken in these systems capable of recapitulating the function and structure of human tumors [25]. The generation of these 3D multicomponent models on a chip will better shape tumor physiology, and these devices allow the control of a large



number of parameters that: 1) facilitate the study of the intrinsic biology of the tumor; 2) perform screening of new drugs or therapies; 3) reduce the use of experimental animals and, above all, 4) generate models of effective personalized therapy. We have been already working in the obtention of its components. For instance, we have set up and optimized a protocol to purify and decellularized extracellular matrix (dECM) produced from cancer-associated fibroblasts (CAFs) after co-culture with tumor spheroids, 3D structures enriched in CSCs. We are now in the process of characterization of these dECMs (**Fig.3**) as they will be an essential component as scaffold of our "tumor-on-a-chip" (Aim 3).



**Figure 2. Characterization of decellularized extracellular matrix (dECM) obtained after co-culture of tumor spheroids and cancer associated fibroblasts (CAFs).** Representative stainings of Hematoxylin&Eosin, Alcian Blue (acidic mucus and acetic mucins), Sirius Red (collagen) and immunofluorescence of Laminin. All markers were performed after ECM purification protocol (top panel) and after the decellularization process of ECM (bottom panel).

Overall, this proposal seeks the opportunity to contribute towards the understanding of KRAS function in PC and help to dissect this fundamental and unanswered connection between specific-KRAS mutations, tumor heterogeneity and treatment resistance.

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Mizrahi, J.D., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2020. **395**(10242): p. 2008-2020.
3. Park, W., A. Chawla, and E.M. O'Reilly, *Pancreatic Cancer: A Review*. JAMA, 2021. **326**(9): p. 851-862.
4. Gu, Z., et al., *Tumor microenvironment and metabolic remodeling in gemcitabine-based chemoresistance of pancreatic cancer*. Cancer Lett, 2021. **521**: p. 98-108.
5. Haigis, K.M., *KRAS Alleles: The Devil Is in the Detail*. Trends Cancer, 2017. **3**(10): p. 686-697.
6. Hunter, J.C., et al., *Biochemical and Structural Analysis of Common Cancer-Associated KRAS Mutations*. Mol Cancer Res, 2015. **13**(9): p. 1325-35.
7. Ostrem, J.M., et al., *K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions*. Nature, 2013. **503**(7477): p. 548-51.
8. Canon, J., et al., *The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity*. Nature, 2019.



- 575(7781): p. 217-223.
9. Hallin, J., et al., *The KRAS(G12C) Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients*. *Cancer Discov*, 2020. **10**(1): p. 54-71.
  10. Corral de la Fuente, E., et al., *Targeting KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer*. *Front Oncol*, 2021. **11**: p. 792635.
  11. Akhave, N.S., A.B. Biter, and D.S. Hong, *Mechanisms of Resistance to KRAS(G12C)-Targeted Therapy*. *Cancer Discov*, 2021. **11**(6): p. 1345-1352.
  12. Zhu, C., et al., *Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance*. *Mol Cancer*, 2022. **21**(1): p. 159.
  13. Wood, L.D., et al., *Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment*. *Gastroenterology*, 2022. **163**(2): p. 386-402 e1.
  14. Liou, G.Y., et al., *Mutant KRAS-induced expression of ICAM-1 in pancreatic acinar cells causes attraction of macrophages to expedite the formation of precancerous lesions*. *Cancer Discov*, 2015. **5**(1): p. 52-63.
  15. Daley, D., et al., *NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma*. *J Exp Med*, 2017. **214**(6): p. 1711-1724.
  16. Velez-Delgado, A., et al., *Extrinsic KRAS Signaling Shapes the Pancreatic Microenvironment Through Fibroblast Reprogramming*. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022. **13**(6): p. 1673-1699.
  17. Yuan, S., et al., *Ras drives malignancy through stem cell crosstalk with the microenvironment*. *Nature*, 2022. **612**(7940): p. 555-563.
  18. Zafra, M.P., et al., *An In Vivo Kras Allelic Series Reveals Distinct Phenotypes of Common Oncogenic Variants*. *Cancer Discov*, 2020. **10**(11): p. 1654-1671.
  19. Elyada, E., et al., *Cross-Species Single-Cell Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Reveals Antigen-Presenting Cancer-Associated Fibroblasts*. *Cancer Discov*, 2019. **9**(8): p. 1102-1123.
  20. Chen, K., et al., *Single-cell RNA-seq reveals dynamic change in tumor microenvironment during pancreatic ductal adenocarcinoma malignant progression*. *EBioMedicine*, 2021. **66**: p. 103315.
  21. Di Carlo, C., J. Brandi, and D. Cecconi, *Pancreatic cancer stem cells: Perspectives on potential therapeutic approaches of pancreatic ductal adenocarcinoma*. *World J Stem Cells*, 2018. **10**(11): p. 172-182.
  22. Poulin, E.J., et al., *Tissue-Specific Oncogenic Activity of KRAS(A146T)*. *Cancer Discov*, 2019. **9**(6): p. 738-755.
  23. Hobbs, G.A., et al., *Atypical KRAS(G12R) Mutant Is Impaired in PI3K Signaling and Macropinocytosis in Pancreatic Cancer*. *Cancer Discov*, 2020. **10**(1): p. 104-123.
  24. Huynh, M.V., et al., *Functional and biological heterogeneity of KRAS(Q61) mutations*. *Sci Signal*, 2022. **15**(746): p. eabn2694.
  25. Liu, X., et al., *Tumor-on-a-chip: from bioinspired design to biomedical application*. *Microsyst Nanoeng*, 2021. **7**: p. 50.
  26. Subramaniam, D., et al., *Targeting Cancer Stem Cells for Chemoprevention of Pancreatic Cancer*. *Curr Med Chem*, 2018. **25**(22): p. 2585-2594.
  27. Frese, K.K., et al., *nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer*. *Cancer Discov*, 2012. **2**(3): p. 260-269.



28. Erstad, D.J., et al., *Orthotopic and heterotopic murine models of pancreatic cancer and their different responses to FOLFIRINOX chemotherapy*. *Dis Model Mech*, 2018. **11**(7).
29. Han, T., et al., *Lineage Reversion Drives WNT Independence in Intestinal Cancer*. *Cancer Discov*, 2020. **10**(10): p. 1590-1609.
30. Amezquita, R.A., et al., *Orchestrating single-cell analysis with Bioconductor*. *Nat Methods*, 2020. **17**(2): p. 137-145.
31. Becht, E., et al., *Dimensionality reduction for visualizing single-cell data using UMAP*. *Nat Biotechnol*, 2018.
32. Lun, A.T., D.J. McCarthy, and J.C. Marioni, *A step-by-step workflow for low-level analysis of single-cell RNA-seq data with Bioconductor*. *F1000Res*, 2016. **5**: p. 2122.
33. Carstens, J.L., et al., *Stabilized epithelial phenotype of cancer cells in primary tumors leads to increased colonization of liver metastasis in pancreatic cancer*. *Cell Rep*, 2021. **35**(2): p. 108990.
34. Boj, S.F., et al., *Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer*. *Cell*, 2015. **160**(1-2): p. 324-38.
35. Haque, M.R., et al., *Organ-Chip Models: Opportunities for Precision Medicine in Pancreatic Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(17).
36. Antich, C., et al., *Development of a Biomimetic Hydrogel Based on Predifferentiated Mesenchymal Stem-Cell-Derived ECM for Cartilage Tissue Engineering*. *Adv Healthc Mater*, 2021. **10**(8): p. e2001847.
37. Ruiz-Espigares, J., et al., *Evolution of Metastasis Study Models toward Metastasis-On-A-Chip: The Ultimate Model?* *Small*, 2021. **17**(14): p. e2006009.

## OBJECTIVES (3 YEARS)

We hypothesized that by **unveiling resistant populations** to chemotherapy across most frequent different KRAS mutations in PC, a set of targetable vulnerabilities will be discovered specific for each distinct alteration (**Figure 2**). To undertake this idea, we propose to identify a KRAS-specific gene signature by establishing and characterizing distinct PDAC transplantation-based mouse models (**Aim 1**) to then take an unbiased approach (**Aim 2**) to define resistant KRAS-specific subpopulations, and find new therapy approaches for specific KRAS mutant tumors (**Aim 2-3**).

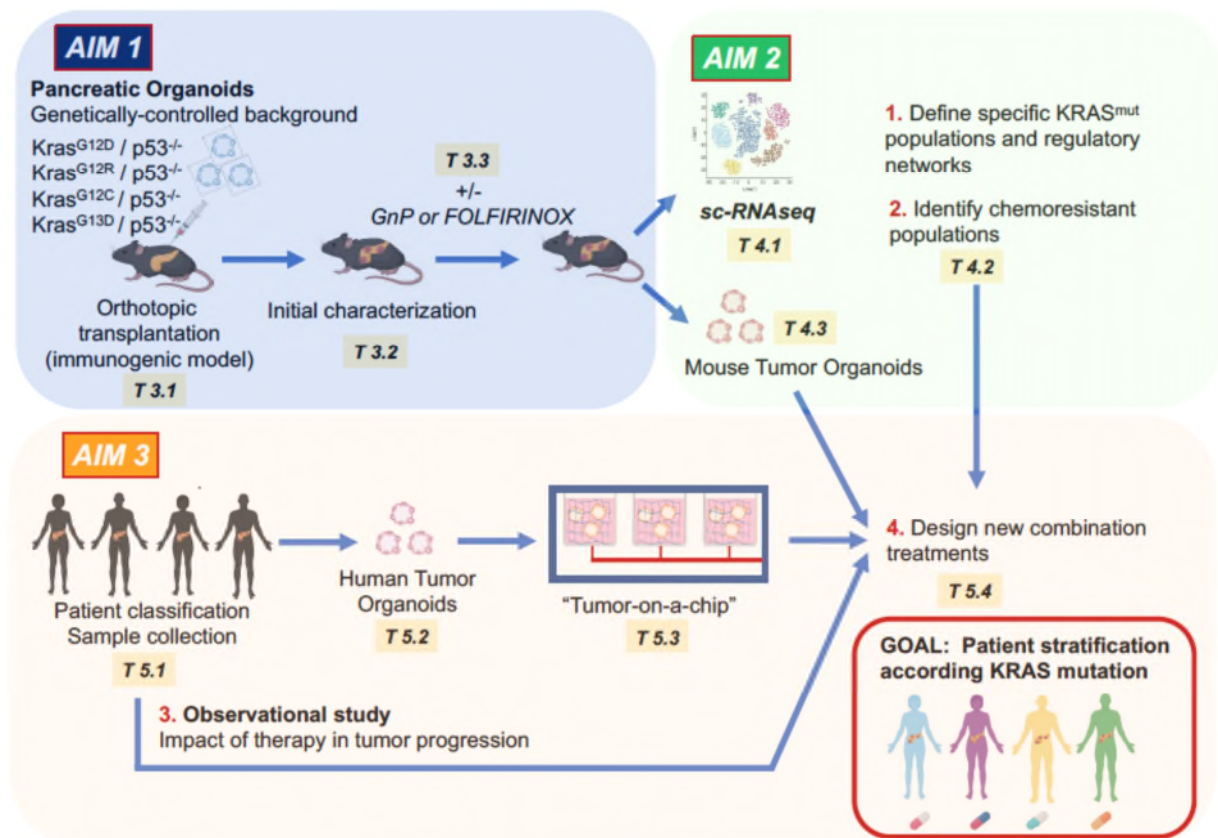
The specific objectives (aims) of this proposal are:

**Aim 1.** Establishment of transplantation- based syngeneic tumor models carrying distinct KRAS mutations to assess resistance to standard chemotherapy therapy. Tasks: Build immunocompetent pancreatic cancer models and characterize KRAS mutation-specific phenotypic differences and responses to FOLFIRINOX and GnP.

**Aim 2.** To provide an unbiased snapshot of the cellular heterogeneity in different KRAS expressing tumors and uncover resistant subpopulations. Tasks: To perform a single cell RNA sequencing and analysis in PC tumors with different KRAS mutations following chemotherapy to find new genotype specific populations escaping treatment



**Aim 3.** To use “tumor-on-a-chip” platforms to test combination therapies to target specific KRAS mutations. Tasks: To recruit samples from PC patients, classify them genotypically and treatment-wise, and derived tumor pancreatic organoids to set up complex co-culture systems in chips to model TME and test combination therapies.



**Figure 4. Schematic displaying the workflow proposed.** GOAL: find new resistant populations associated to different KRAS mutations in pancreatic cancer to improve patient stratification.

## INVESTIGATION METHODOLOGY

To dissect the specific contribution of each KRAS mutation in PC tumor heterogeneity, we set out to use cutting-edge techniques and an extensive toolkit of robust assays on innovative model systems (**Figure 4**): *in vivo* **1**) Tumor profiling by single-cell RNA sequencing on each Kras genotype before and after chemotherapy treatment to provide an unbiased snapshot of activated signaling networks and cellular heterogeneity in PDAC progression and response to treatment; *in vitro* **2**) Pancreatic tumor organoids cultures from both mice models and patients to further dissect resistance mechanisms; and *ex vivo* **3**) “Tumor-on-a-chip” from human biopsies/resection surgery samples to accurately recreate the TME and test new combination therapies derived from the animal transplant studies.

Taking this approach, our proposal has the ambitious goal to contribute to change the dreadful reality pancreatic



cancer patients must face by identifying hitherto unidentified roles for different KRAS mutations in the context of chemotherapy resistance and use the information obtained to tailor effective treatment regimens to improve patient outcomes. To reach this goal, we propose three aims which will provide a holistic picture of KRAS status in PDAC and will independently bring important breakthrough discoveries towards the identification of KRAS-focused personalized combination treatment options.

***AIM 1. Establishment of transplantation- based syngeneic tumor models carrying distinct KRAS mutations to assess resistance to standard chemotherapy. Milestone: Build immunocompetent pancreatic cancer models and characterize KRAS mutation-specific phenotypic differences and responses to gold standard chemotherapy regimens.***

Set up of immunocompetent pancreas tumor models (Task 3.1). We will orthotopically transplant pancreatic organoids already carrying different KRAS mutations to generate syngeneic tumor models. The organoids were previously generated by transfecting *LSL-Kras<sup>MUT</sup>* organoids (G12D, G12C, G12R and G13D) with a plasmid expressing Cre recombinase as well as a sgRNA targeting p53[18], hereafter KP organoids. While cancers in each tissue type show varied mutations in tumor suppressors and oncogenes, KRAS and TP53 are frequently observed in PDAC. Using matched genotypes will allow us to define any tissue-dependent differences resulting from KRAS mutations, rather than co-altered genes. To transplant KP organoids they will be cultured over three days in organoid basal media and injected (total volume 25  $\mu$ l: 12.5  $\mu$ l organoids in basal media/12.5  $\mu$ l Matrigel) in the pancreas tail of syngeneic mice (C57Bl/6N) to build an immunocompetent tumor model and recapitulate all aspects present in the TME.

Characterization of immunocompetent tumor models (Task 3.2). Tumor growth will be monitored over 3 months, and harvested tumors and metastatic regions (if any) will be profiled by immunohistochemistry and flow cytometry. Prof. Wilkinson (Comparative Pathology, University of Michigan) will analyze and classify hematoxylin & eosin-stained tumor sections. To prepare samples for flow cytometry analysis, a portion of the tumor will be minced, digested, and filtered to obtain a single cell suspension as previously described [19]. We will stain for populations involved in tumor malignancy as CSCs, CAFs and immune cells. The initial choice of these populations relies in the connection found in previous studies between the KRAS oncogene (mostly the G12D mutation) and their dynamics and fate within the tumor. Overall, this initial characterization will serve to phenotypically describe pancreatic tumors expressing distinct KRAS mutations, and will help to understand how different KRAS alterations reprogrammed the tumor microenvironment in PC. This preliminary data will provide valuable insight for the design and implementation of new therapies for different KRAS-mutant cancers.

Assess resistance to the gold standard treatment in pancreatic cancer: chemotherapy (Task 3.3). PC is often treated with either FOLFIRINOX or GnP. These regimens have been proven to activate CSCs, and microenvironment components as stromal and immune cells to overcome the treatment and promote resistance[26]. Using the same transplantation model described in **Task 3.1**, we will either treat grown tumors during 8 days with GnP, or two intravenous doses of FOLFIRINOX as previously described [27, 28]. To generate chemoresistant tumors, serial



transplantation of the most unresponsive tumors (measure by tumor size and morphological characteristics) will be carried out. Once treated tumors behave as untreated, pancreas and liver metastasis (if any) will be harvested to performed an identical profiling as in **Task 3.2**. Furthermore, chemoresistant and naïve tumor organoids will be generated to investigate resistance mechanisms and test combinatorial therapies in vitro (see **Task 4.3 below**). Targeted-drug candidates to test in combination therapy with the chemotherapy agents will be selected after the analysis of dysregulated transcriptional nodes found altered by scRNAseq from the tumors [this data will be obtained in the following aim (**Aim 2**)].

***AIM 2. To provide an unbiased snapshot of the cellular heterogeneity in different Kras expressing tumors and uncover resistant subpopulations. Milestone: To perform a single cell RNA sequencing and analysis in PC tumors with different KRAS mutations following chemotherapy to find new genotype specific populations escaping treatment***

Perform single cell RNAseq (scRNAseq) on each Kras tumor type (Task 4.1). Tumors generated as outlined in **Task 3.1**, chemoresistant to either Gemcitabine/Nab-paclitaxel or FOLFIRINOX and naïve to any treatment as described in **Task 3.3**, will be subjected to scRNAseq using the 10X Genomics platform (~8000 cells/sample). Briefly, single cell suspension prepared as described[19] in **Task 3.2**, will be stained with DAPI. DAPI-negative cells will be sorted using a BD FACS Aria II cytometer. Sorted single-cell suspensions will be transferred to the Genomics Core of the Institute of Parasitology and Biomedicine “Lopez-Neyra” (IPBLN) to proceed with Chromium Single Cell 3’ Reagent Kit v3, using 10X Genomics Chromium Controller. We aim to load 10000-20000 cells into each channel by pooling 3 tumor samples from different mice with the same genotype in duplicate to target 8000 cells in the end. Libraries will be prepared following standardized protocols[29], assessed by Agilent Technology 2100 Bioanalyzer and sequenced on Illumina NovaSeq 6000 sequencer (CABIMER- Sevilla) with pair-end 150 cycle kit.

scRNAseq analysis to identify relevant resistant populations (Task 4.2). scRNAseq analysis will be performed by Michael Hackenberg (Genetics Department, University of Granada) and Guillermo Berturen (Postdoctoral fellow, University of Granada). After sequencing, the raw reads will be aligned and processed with the Cell Ranger pipeline (v. 2.1.0) using the mouse transcriptome and genome version mm10. Subsequent analyses will be performed in R following the recommendations of Amezquita et al (<https://osca.bioconductor.org/>) [30]. After removing outliers, the different samples will be processed and integrated using Seurat version 3.1 following the recommendations from the Satija Lab’s vignette (<https://satijalab.org/seurat/v3.1/integration.html>), to then perform various dimensionality reduction steps including PCA and UMAP [31]. Subsequent clustering will be performed with Seurat’s FindClusters function. For each cluster, we will use the FindMarkers function of the scran package[32]. Differentially expressed genes (DEG) will be defined by a false discovery rate (FDR) threshold of 1%. Gene enrichment analyses to investigate canonical pathways, biological processes or transcription factors will be performed using the Ingenuity Pathway Analysis tool (Qiagen). Additionally, we will compare our results with already generated robust datasets of single cell RNA-sequencing of *Kras*<sup>G12D</sup>/*p53*<sup>R172H</sup> PDAC samples[33], which will allow us to investigate the various cell populations within the tumors.



Validation in tumor organoids (Task 4.3). Tumor organoids derived in **Task 3.3** will be used to evaluate specific dynamic populations and signaling pathways uncovered by scRNAseq analysis (**Task 4.1**). Western blot and/or immunohistochemical stains will be performed and we will test whether any specific alterations found create genotype-specific dependencies, using small molecule inhibitors or genetic tools (shRNA/CRISPR) to disrupt specific targets found dysregulated upon scRNAseq analysis. We anticipate the use KRAS specific inhibitors (AMG510, MRTX849, RMC-629, RMC-8839, RMC-6236) as some of them although are already showing promising responses in clinical trials, trigger multiple resistance mechanisms [11]. Thus, they will be great candidates to combine with specific target inhibitors chosen after scRNAseq analysis to overcome resistance.

**AIM 3. To use “tumor-on-a-chip” platforms to test combination therapies to target specific KRAS mutations.**  
Milestone: To recruit samples from PC patients, genotypically classify them and derived pancreatic organoids to set up complex co-culture systems in chips to model TME and test combination therapies.

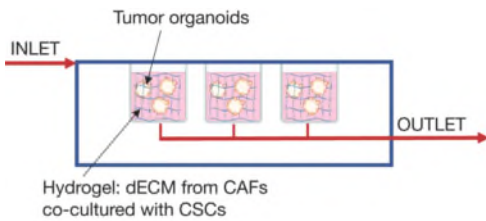
Patient recruitment, sample collection and classification (Task 5.1). PC tumor samples with different molecular profiles will be obtained after the correspondent signature of informed consent by patients in compliance with the requirements for the donation of human cells and tissues. A small portion of the biopsies/resection samples will be frozen to later extract genomic DNA to profile highly altered genes in PC by performing Next Generation Sequencing (NGS) of a panel of 55 cancer-associated genes including *KRAS*, *TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A*, *PI3KCA* or *ARID1A* among others. Patients recruited will be additionally classified according their therapy regimen and if they have received neoadjuvant chemotherapy. We will follow the cohort regardless the outcome of management of tumor samples in the laboratory.

Pancreatic human organoid generation (Task 5.2). Upon biopsy/resection sample collection part of the tissue will be used to generate pancreatic/metastatic site tumor organoids. Tissue will be minced and digested with Collagenase D, trypsinized and plated in Matrigel as previously described [34]. Tumor organoids will be characterized following results obtained by scRNAseq (**Aim 2**). The samples will be further subclassified by staining of transcriptional dysregulated subsets of markers and western blot to check activation of related signaling pathways (MAPK, PI3K, MTOR).

Generate “tumor-on-a-chip” systems to accurately recapitulate tumor microenvironment (TME) “ex vivo” (Task 5.3). The recent development of “organs-on-a-chip” has exploited the possibility to recreate and control the TME [35]. Our “tumor-on-a-chip” will consist in: 1) a multi-well microfluidic prototype; 2) a hydrogel based on dECM from co-cultures of pancreatic CSCs and CAFs, which mimics the TME; and 3) a bioprinted tumor organoids derived from patient’s biopsies/ resection surgery samples (**Fig.5**). We are part of a larger group at UGR (CTS-963) with extensive experience in obtaining dECM of different origin [36] and in the knowledge of new tools based on microfluidic tumors-on-a-chip [37]. We planned to use dECM obtained from immortalized fibroblasts and converted into CAFs after co-culture with pancreatic CSCs to constitute hydrogels as bioinks for 3D bioprinting. These systems will be connected



using a microfluidic device. Tumor organoids generated in **Task 5.2** will be also 3D bioprinted and incorporated into the chip. Cell trackers will be used to mark with different colors the cell types that will compose the chip to visualize and follow them.



**Figure 5. Design of the microfluidic chip.** The “tumor-on-a-chip” developed in Aim 3 will consist in 1) a multi-well microfluidic prototype; 2) a hydrogel based on decellularized ECM (dECM) from co-cultures of pancreatic CSCs and CAFs, which mimics the TME; and 3) bioprinted tumor organoids derived from patient’s biopsies/ resection surgery samples.

Test combination therapies in established “tumor-on-a-chip” platforms (Task 5.4). As this platform better mimics tumor physiology, it provides an ideal setting to study drug diffusion kinetics, drug dose effectiveness and metabolic processes. A set of differentially dysregulated effector molecules or signaling nodes found by scRNAseq analysis (**Aim 2**) across the distinct mutation-specific KRAS tumors, will be selected as a potential target. Selective drugs as in **Task 4.3** and/or genetic tools (shRNA/CRISPR) will be tested in the platforms with or without GnP or FOLFIRINOX, depending on the clinical history of the patient.

### WORK PACKAGES (3 YEARS)

This project proposes the deep analysis of 4 tumor types in pancreatic cancer progression and resistance to treatment. G12D, G12R, G12C and G13D point mutations in the KRAS genes will promoted differences that will be pinpointed by single cell sequencing analysis. In parallel, we will classify and set up tumor organoids lines from patients to translate and test the information deliver by the single cell RNA sequencing performed. We are confident to intertwined data derived from the mouse studies with the information derived from the set-up of complex ex vivo models with human tumor samples. This holistic and integrative approach will be essential to curate any novel finding achieved. We have carefully planned and designed every step of the project and gathered a group of experts to successfully accomplish each task. The structure and members of the proposed team to accomplish this multidisciplinary project are organized as follows:

#### Team Members:

Dr. María de la Paz Zafra Martín (MPZ): Principal investigator.  
Giselle Xavier Reis (GXR): Predoctoral student and lab member  
Gema Jimenez Gonzalez (GJG): Postdoctoral fellow and lab member.  
Laura de Lara Peña (LDL): Predoctoral student and lab member.  
Ana Isabel Nieto Ruiz de Zárate (ANR): Veterinary surgeon at UGR.  
PhD student requested (PS).

#### Collaborators:

John Erby Wikilson (JEW): Professor of comparative pathology, Ann Harbor University, Michigan, United States.



Michael Hackenberg (MH): Professor at Department of Genetics at UGR.

Guillermo Barturen (GB): Postdoctoral fellow at Department of Genetics at UGR.

Maria Trinidad Villegas (MTV): Chief of the hepatobiliary and gastrointestinal surgical division Hospital Virgen de la Nieves, Granada.

Five different working packages (WP) have been established to successfully accomplish the project (**Table 1**): WP1. Management (MPZ); WP2. Dissemination, exploitation and communication outreach activities (all members); WP3. Aim 1; WP4. Aim 2; and WP5. Aim 3. MPZ has allocated time and efforts to efficiently coordinate every task of the project.

	Management	Responsible
WP1	T1.1. Kick-off meeting (first week)	MPZ
	T1.2. Administrative meetings with IBS.GRANADA (every 6 months)	MPZ
	T1.3. Coordination & Evaluation seminars (every 4 months)	MPZ
	T1.4. Report preparation for AECC	MPZ
	Dissemination, exploitation and communication outreach activities	Responsible
WP2	T2.1. Data Management Plan (DMP): design and maintenance	MPZ
	T2.2. Preparation and attendance to conferences	MPZ, GXR, PS
	T2.3. Manuscripts preparation and submission	MPZ, GXR, PS
	T2.4. Organization and participation in outreach activities. Press releases, website posts and social networking.	MPZ
	Establishment of transplantation- based syngeneic tumor models carrying distinct KRAS mutations to assess resistance to standard chemotherapy.	Responsible
WP3	T3.1. Set up of immunocompetent pancreas tumor models.	MPZ, ANR, GXS, PS
	T3.2. Characterization of immunocompetent tumor models.	MPZ, ANR, JEW, GJG, GXS, PS
	T3.3. Assess resistance to the gold standard treatment in pancreatic cancer: chemotherapy.	MPZ, GXS, GJG, PS
	To provide an unbiased snapshot of the cellular heterogeneity in different Kras expressing tumors and uncover resistant subpopulations.	Responsible
WP4	T4.1. Perform single cell RNAseq (scRNAseq) on each Kras tumor type.	MPZ, GXS, PS, IPBLN
	T4.2. scRNAseq analysis to identify relevant resistant populations.	MH, GB
	T4.3. Validation in tumor organoids.	MPZ, GXS, PS
	To use "tumor-on-a-chip" platforms to test combination therapies to target specific KRAS mutations.	Responsible
WP5	T5.1. Patient recruitment, sample collection and classification.	MTV, MPZ, GXS,
	T5.2. Pancreatic human organoid generation.	MPZ, GXS, PS
	T5.3. Generate "tumor-on-a-chip" systems to accurately recapitulate tumor microenvironment (TME) "ex vivo".	MPZ, LDL, GJG, GXS, PS
	T5.4. Test combination therapies in established "tumor-on-a-chip" platforms.	MPZ, GXS, PS

**Table 1. Organization Chart**

**WP1. Management.** Our management structure will be based on regular meetings, excellent communication and a collective strategy; with clear and distinct description of roles, responsibilities, tasks, and realistic and achievable milestones, facilitating the successful prosecution of the project. The project will be coordinated by MPZ. All the members will meet at least every 4 months to ensure proper execution of the project against the proposed WPs; to propose all significant modifications of the work plan if required; to agree on procedures and policies for management of knowledge including exploitation and dissemination, press release and publishing data, and protecting foreground IP; to monitor and evaluate risk, and propose mitigation strategies according to the contingency plan. All data will be generated and published following the FAIR principles (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable). This will facilitate that the results of this study are easily reproducible, and that all the information generated (that does not affect sensitive data) can be easily found and reused in other studies. To guarantee the interoperability of the data, the variables of this study will be annotated based on ontologies extracted from public repositories (i.e. Biportal). Finally, the clinical data collected in the cohort of this study will be deposited in repositories that follow the FAIR



Harvard Dataverse principles. This study will be carried out under conditions of respect for the rights of the subject and the ethical principles that affect research with human beings. In accordance with the provisions of article 3 of the R.D. 1090/2015, the participating centers undertake to process the personal data in accordance with current national and European regulations on the matter and, specifically, in accordance with Regulation (EU)2016/679 of the European Parliament and of the Council of April 27, 2016, regarding the protection of natural persons with regard to the processing of personal data. Any processing of data outside the project will be prohibited and no personal data of the subjects participating will be transferred, except in those circumstances in which the Law or informed consent allows it. Access to these data will also be facilitated to inspectors of the competent authorities, when required by current regulations.

**WP2. Dissemination, exploitation and communication outreach activities.** With this WP we aim to establish a coordinated plan for proper communication as well as an efficient and visible dissemination of the results. See sections below for the detailed plan for disseminating and communicating the results of the project.

**WP3, WP4 and WP5. Methodology.** The proposed team has been thoroughly selected to gather the required expertise in each area to efficiently work in coordination to complete the tasks designed within these WPs. MPZ (Principal Investigator) has developed new animal conditional strains encoding *LSL-Kras<sup>G12C</sup>*, *LSL-Kras<sup>G12R</sup>*, *LSL-Kras<sup>G13D</sup>* and generated the pancreatic organoids that are going to be utilized in this proposal (**WP3 and 4**). She, in close coordination with the veterinary surgeon of the research center ANR and GJG, will lead the team to set up the *in vivo* tumor models proposed in Aim 1 together with GXR (PhD candidate) and the PhD student (PS) we plan to hire if the proposal is funded. JEW will complete the team to characterize the different Kras-specific tumors generated in **WP3**. He is a recognized pathologist specialized in genetically engineered mouse models at the University of Michigan (Ann Harbor, Michigan, USA). His CV is outstanding, he has established important collaborations with worldwide re-known cancer leaders as Scott W Lowe or David A Tuveson, among others. He has been a collaborator of Dr. Maria Paz Zafra for the past 7 years, helping in analyzing the new Kras mouse models (Zafra et al, Cancer Discovery, 2020). **WP4** of this project requires expertise in single cell sequencing techniques and analysis. Single cell RNA sequencing will be carried by a Genetic Core (see Budget) at IPBLN in Granada. To analyze the results obtained we have gathered assets with recognized experience in bioinformatics and artificial intelligence. MH is a full Professor at the Genetics Department of the UGR. He is an expert in data analysis of High-throughput Sequencing experiments. contributing to the field by developing several, highly used tools and databases. Among those miRanalyzer (published in 2009 and 2011 in Nucleic Acids Research) and its successor sRNAbench are of particular success with hundreds of users and over 500 citations in the Web Of Science. GB is a member of MH group and has previous experience in using various software and packages to analyze single cell RNA sequencing data. Finally, **WP5** is allocated to implement “tumor-on-a-chip” systems to test therapies. To accomplish this aim, I have recruited a digestive surgeon, MTV (Hospital Virgen de las Nieves) in Granada. She will be the key link to obtain biopsies and samples from resection surgeries from patients with pancreatic cancer and collect patient records. LDL under of GJG will design and build the “tumor-on-a-chip” systems. GJG is a postdoctoral fellow that works on the field of cancer development new methodologies for the isolation, enrichment and culture/maintenance of CSCs from commercial lines and patients. In addition, her research focuses on multidisciplinary projects to development biomimetic tumor



models for personalized medicine, based both on 3D bioprinting and bio-inks development to more accurately mimic the cellular microenvironment. She will be closely mentoring LDL, a predoctoral student involved in the generation of dECMs we proposed to use.

## WORK SCHEDULE / CALENDAR

The proposed work plan is depicted in **Table 2**. Briefly, we plan to accomplish Aim 1 in 24 months, however, in parallel, once we set up the initial transplants (3rd month), we will start testing single cell suspension of tumors (MPZ, MPQ, LLP, LT) to optimize and outperform the scRNAseq process (Aim 2). We expect to undergo several rounds of transplant/treatment. scRNAseq will be carry out by the Genetic Core at IPBLN, Granada, Spain. The completion of Aim 2 will concur with the end of the project. This is because we expect to carry a complex, thorough and detailed analysis of the results obtained by scRNAseq of the different KRAS tumors (MH,GB). Lastly, Aim 3 is planned to last the entire time of the project (36 months). Sample collection from patients (MTV) and its classification must start at the beginning of the project to generate tumor organoids (MPZ, GXR, PS) and have enough time allocated to develop tumor-on-a-chip (MPZ, LDL, GJG, GXR, PS) systems and test therapies (MPZ, GXR, PS). The proposed team to accomplish this multidisciplinary project has been thoroughly selected to gather the required expertise in each area to efficiently work in coordination to complete the tasks designed.

WORK PACKAGE	TASK	YEAR 1												YEAR 2												YEAR 3												
		MONTHS																																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
WP1	T1.1	█																																				
	T1.2																																					
	T1.3																																					
	T1.4																																					
WP2	T2.1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
	T2.2	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	T2.3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	T2.4	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
WP3	T3.1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
	T3.2	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	T3.3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
WP4	T4.1																																					
	T4.2																																					
	T4.3																																					
WP5	T5.1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	T5.2	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	T5.3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	T5.4	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Table 2. Gantt Chart

This project proposes the deep analysis of different KRAS mutations in the context of pancreatic cancer, as well as the interrogation of innovative organoid-based co-cultures and single cell sequencing analysis. While seemingly ambitious, I have already developed and validated all pancreatic organoid lines and established the best system to perform the orthotopic transplantations. Importantly, I have secured collaborations to accomplish some of the approaches as the tumor characterization (Prof. Wilkinson), scRNAseq analysis (Dr. Hackenberg) and the study of



CSC heterogeneity (Dr. Gema Jimenez Gonzalez). Nevertheless, to evaluate the potential risks and challenges of the proposed project, I have generated a contingency plan (**Table 3**).

RISK	IMPACT	TRIGGER	CONTINGENCY PLAN
FOLFIRINOX and/or GnP does not produce resistance in all tumor types	Tumor regresses. Problem: Does not relate with what happens in clinic	> 3 rounds of tumor transplantation and treatment	Carry on with resistant tumors and in parallel modify regime protocols
Some potential of interest transcription factors may not be detected by scRNAseq	Loss of relevant information to characterized new resistant populations	Lack of read depth	We will sort relevant chemoresistant populations (CSC, and/or CAFs) from the tumors and perform bulk RNAseq
Shortage of human samples	Delay in setting up tumor-on-a-chip devices and drug testing	> 12 months with less than n=2 samples per relevant KRAS genotype	1. We have collaborations to obtain more patient/samples with "Sociedad Andaluza de Oncología Médica" (SAOM) and the Andalusian Biobank 2. Start testing organ-on-a-chip platforms with tumor organoids derived from mice
Tumor-on-a-chip platform designed is not adequate and we experience issues establishing the system	We cannot evaluate the TME effect on drug delivery	> 4 months attempting without success	Use of commercially available chips (i.e BEOChip)

**Table 3. Contingency table**

## IMPORTANCE OF WORK IN ONCOLOGY

The focus of the proposal are the cancer patients. Nearly a half million people were diagnosed of PC in the world in 2020 with a life expectancy less than 5 months at the time of diagnosis (100.000 people only in Europe). From the lab, we have sought out to unravel tumor heterogeneity and resistance mechanisms from a very particular and unique context: the study of different single mutations in KRAS. This project ambitions to change the current clinic practice towards a more informative choice of therapies lines. Not all KRAS mutations are the same and, therefore, we must start stratifying patients by genetic profile. Importantly, as the KRAS oncogene is mutated in a third of human cancers, we also expect to expand the findings to other KRAS-driven cancers such as lung and colorectal cancer. We expect the information derived from the study to be the foundation of new clinical trials in Virgen de las Nieves University Hospital of Granada. After several interactions with oncology surgeons, they all have translated me the urgency in improving precision medicine. We all agreed the most efficient way to do so is to leverage the networks woven by basic researchers and clinicians. We found encouraging their support and indispensable to carry out the proposed project.

Besides the impact in patients, the proposal has also a profound academic, economic, and technology value towards the improvement of the oncology patients. The average in the cost per patient with PC is 40.357 euros (indirect cost average 154,257 euros per patient) highlighting this economic impact of this project. In the era of small molecule discovery, pharmaceutical companies are continuously directing their efforts to develop new drugs. KRAS has been considered for many years as the undruggable target until the recent emergence of KRAS G12C specific inhibitors. The LSL-KrasG12C mouse and organoids has become a reliable tool to understand how this inhibitor works in vivo and tackle potential emerging resistances to the treatment. Moreover, multiple research groups and companies are investigating the most effective strategy to inhibit the MAPK signaling pathway, and other G12X inhibitors are also being developed. We can definitely contribute to drug discovery by quickly testing new future drug candidates in the



Kras<sup>mut</sup>-specific transplant mouse models, human tumor organoids and in the sophisticated “tumor-on-a-chip” systems. In this sense, once the “tumor-on-a-chip” platforms are set up, we plan to continuously exploit them as a new model in the lab to test a huge array of therapies, perform drug screenings or incorporate layers of complexity to better mimic tumor progression.

Moreover, we believe that these model systems can be easily commercialized to perform multiple in vitro assays in a fast and feasible manner as drug screenings. The economic impact of these models is also focused on the global cancer drugs market, which reached US\$ 78-105 billion in 2015 and is estimated to have grown to US\$ 110-150 billion by 2020. In addition, according to Precedence Research, the global cancer drugs market size is expected to be worth around US\$ 272 billion by 2030 from at US\$ 136.2 billion in 2020, growing at a CAGR of 7.2% from 2021 to 2030. Focusing on the research and development part of a drug, the most suitable market for the models to be developed, according to data from the consultancy firm Iqvia, 31% of the Spanish hospital pharmaceutical market, most of which depends on public administrations, is for oncology products. Laboratory turnover for this therapeutic area has increased by 21% in 2019 (above the world average), to total sales of 3,582 million euros, 43% of which corresponds to launches made in the last five years. Another study conducted by Farmaindustria published that more than €1 billion a year is invested in R&D for new drugs, and that more than half (53%) of all clinical trials underway are in the field of oncology. Specifically, in 2016 the global investment of the pharmaceutical industry in R&D activities was 142,000 million euros, 30,000 of them in Europe, 40.1% of which was derived from basic research, with investment in pharmaceutical R&D growing by 8% in Spain that year, the largest increase since 2008. Thus, we expect this project will stimulate and facilitate to set up collaborations with the private sector. For instance, Fundación Medina and BEONChip has already shown interest in the models we plan to implement.

Finally, as this project highlights the importance of genetics behind driving a given phenotype, it will potentiate the use of gene editing to develop accurate cancer models and explore advance of novel therapies such as CAR-T immunotherapies for this high aggressive cancer. In this regard, the Cancer Mission call launched by the European Union this current year is focused in tumor-host interactions to enhance the immune system in poorly understood cancer.

## DESCRIBE HOW YOUR PROJECT WILL CONTRIBUTE TO IMPROVING INNOVATION IN THE FIELD

Studying KRAS mutations in pancreatic cancer may not be seen as a new line of research. However, although this oncogene was discovered in the 80's, it has been considerable undruggable until recently when specific inhibitors are starting to be developed against different point mutations. For instance, the use of G12C inhibitors in patients with lung adenocarcinoma improved their progression free survival (PFS). Nevertheless, resistance to inhibitors is a fact, and multiple papers has been publishing describing various mechanisms by which the cancer cells are able to reactivate the inhibited MAPK pathway. This research area is currently a hot topic and multiple laboratories are already working on it, but widely used therapies in clinic as chemotherapy lines, have been set aside. Targeted therapies are essential but there is a myriad of studies pointing out they cannot be proposed a mono-therapies, on



the other hand, chemotherapy regimens are neither sufficient to stop cancer progression. If we want to tackle cancer we need to understand the genetics behind, to then improve the models to better reflect and recapitulate the mutational landscape observed in patients. Therefore, since we have developed new KRAS mutations in the past 6 years, now I am uniquely positioned to study their function within the tumor and impact in treatment response, which has never been done before. We believe in the novelty of the project and in the fact that it will bring new information to tailored better regimes for pancreatic cancer patients.

We expect exciting and novel outcomes, as this proposal attempts, for the first time, to uncover new resistant populations among different pancreatic tumors where the only difference is a single change in one aminoacid. To do so, we are taking unknown roads to decipher the implication of the various different KRAS mutations. Here, we are innovating new models (*in vivo* and *ex vivo*) to dissect out the contribution of these two components in tumor growth and response to treatment in very specific and focus manner: different KRAS mutations.

INNOVATION 1. Use of genetically defined pancreatic organoids to pinpoint chemoresistant populations distinctive to each different Kras-expressing tumors. To our knowledge we were pioneers in implementing these organoid systems (Zafra et al, 2020 Cancer Discovery) and we are uniquely positioned to exploit them.

INNOVATION 2. Definition and characterization of new sets of markers related to chemoresistance in a well-established genetic cohort. These findings will be insightful not only to improve precision medicine in the PC field but other cancers with KRAS mutations.

INNOVATION 3. The most creative section is the development of new tumor-on-a-chip devices which it has never been made before with the components we described: dCAFs and CSCs co-cultures. This system will recapitulate critical structures and signals that pancreatic cancer cells are often exposed, and we consistently missed when we single-cultured organoids in vitro. The stroma has been seen as a dynamic and heterogeneous structure depending on the tumor type, same applies to the CSCs subpopulations. The European Union (EU) is boosting and supporting research in devices that could potentially replace mouse models following the European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes and based on the principles of replacement, reduction and refinement (3R). The number of laboratory animals used in Spain in 2014 was 808,827, with the largest representative being mice (56%), which are the most widely used model for the recreation of tumors and as pre-clinical. This urgent request is hard to implement in the upcoming years, however we are committed to initiate the necessary research to comply with the EU future scientific challenges. If our chip devices end up successfully implemented, they will be a valuable resource and we plan to continuously exploit them to perform drug screenings or incorporate layers of complexity to better mimic tumor progression.

INNOVATION 4. Establishment of a well characterized cohort of patients with PC according their mutational status (not only of KRAS but other 55 cancer-associated-genes) and response to chemotherapy regimens useful not only for the purpose of this project but a seed to future informed clinical trial.



## PLAN FOR THE DISSEMINATION OF RESEARCH FINDINGS TO THE SOCIETY

PC is a highly prevalent cancer and still nowadays incurable. Results obtained from this project have the potential to elucidate new strategies in the treatment and diagnosis of this malignancy. Therefore, the data will be of great relevance to the scientific community, private companies and the general audience, highlighting the importance of the appropriate communication of the advances obtained from this research. We have designed a plan for the exploitation and dissemination of results encompassing a series of activities and implementation (WP2), increasing the scientific impact of the project's results by disseminating them in:

- Conferences: International and Spanish scientific meetings as European Association of Cancer Research (EACR) congress, American Association of Cancer Research (AACR) special meetings as "Targeting RAS" or "Pancreatic Cancer"; ASEICA meetings, as well as local meetings regularly held in Granada University and ibs.Granada. Importantly, they will be thoroughly picked according the data obtained at the time to apply to them.
- Lab website to serve as a digital platform to explain our science, progress and reach the scientific community (<https://mpzafralab.com/>).
- Scientific articles and technical reports: All generated data will be published in international open-access peer reviewed journals (JCR indexed). Previous to publication, the Transfer and Technology Office (OTT) of the ibs.Granada will evaluate if the results obtained are suitable to file a patent. Publishing scientific papers in professional journals will be a primary means of the dissemination to the scientific audience. Scientific articles and technical reports will be published in open access journals (Cancer Discovery, Oncogene, Cancer Research) on high academic standing. For domain specific and interdisciplinary scientific audiences, scientific articles will be prepared and published in leading international peer-reviewed journals through open access publishing.

In addition, our strong collaboration with pharmaceutical companies (Revolution Medicine, D2G Oncology, Fundación Medina, BEONChip) will make it possible to organize regular meetings to disseminate and exploit the results obtained. Due to the high potential use of this project's results, the intellectual property rights of the project will be supervised by the Knowledge transfer office of ibs.Granada to identify and evaluate R&D results for their potential commercialization by industry and entities worldwide through regular meetings.

Results will be also shared with wider audience through communication activities aiming to explain to the society the results obtained in PANKRAS. We plan to 1) perform transmedia releases to communicate the advances obtained in a lay language through the ibs.Granada News Channel, or the YouTube channel (#ACIENCIACERCA); 2) press releases in regional (Ideal), national (El País, El Mundo); 3) Workshops for school and high school students to inspire them through simple laboratory experiments and/or chalk talks to pursue a scientific career. We have already contacted with a high school in the area (Pinos Puente, Granada). We will also interact with Pancreatic Cancer associations as Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), ACANPAN, Càtedra CMCC



(<https://catedracmc.ugr.es/>), to collect their personal experiences and improve our science. We will also participate in science outreach events such as the International Day of Girls and Women in Science, Project Open Doors, European Night of Researchers, 24 hours of science, Pint of Science, as well as any science educational event that we should be requested aimed at the general public and developed in social fields such as municipalities, social work centers, etc.

Finally, we will draw the attention of national governments, regional authorities and other public and private entities to increase the funding opportunities to advance in the cure of this disease.

## ETHICAL IMPLICATIONS

All project activities will be conducted according to national legal and ethical requirements of the country they take place in.

### Human samples

The Human Research Ethics Committee of Andalucía has already approved this protocol (ref: **0602-N-22**). We will comply with Horizon Europe ethical standards and guidelines and with regulation 2016/679 of the European Parliament and the Council, General Data Protection Regulation, on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, which entered into force on 25th May 2018 and with any of its amendments and related acts to be approved during the lifetime of the project. The Project also commits to abide by the provisions of the General Data Protection Regulation 2016/679 for the collection and processing of personal data in meetings, surveys and dissemination activities. We have considered gender dimension during the design of the project and we will aim for a gender-balanced analysis. We will collect blood serum samples, biopsies and resected tumor obtained from PC patients. Samples will be obtained from the Oncology Service at the University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. The inclusion criteria will be:

- All patients must sign an informed consent indicating that they are aware of the investigational nature of this study. Patients must have signed an authorization for the release of their protected health information.
- Patients must be ages  $\geq 40$  and  $< 85$ .
- Patients must have a diagnosis of PC.
- Blood samples will be collected at a fasting baseline. The possible side effects of the blood sample collection are minimal discomfort.

The Project will also collect data of all the participants at the moment of entering the study: Demographics, biochemical parameters, selected outpatient medications, computed tomography scan findings from the abdominal cavity, chemoresistance, disease stage. Participation in this project is voluntary and no compensation will be offered. The participants can withdraw themselves from the study any time following the signing of informed consent, and the following medical care will not depend on their decision. The informed consent will follow the principle of 'well informed and free decision'. The informed consent will explain the purpose of the study, the duration of the project and the procedures involved including any risk, discomfort, disadvantage or benefit. Besides, information of the project about its responsible and contact people and funding will be provided. Special focus will be in securing



patient's confidentiality, anonymity and sample storage throughout the project and the patient will be informed what will happen to the data and samples at the end of the project and how to proceed in case of incidental findings. Also contact information will be provided to every participant. The patients will be assured that they can refuse to be involved in the project at any time point and that the following medical care will not depend on their decision. We will carefully follow all the requirements for protecting patient data and the data generated within the project

## Mice

The Animal Experimentation Andalusian Committee is revising this protocol and has already been revised and approved by the local committee at the University of Granada (ref: **SOL-483-CEEA-OH-2022**). Animal welfare and experimental procedures will be carried out in accordance with the institutional and international standards. The Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes will be followed.

The mouse is an easily manipulated laboratory animal where the process of tumorigenesis adequately mimics what occurs in human cancer. We intend to use C57BL/6N mice to perform orthotopic transplantation of previously generated pancreatic organoids. The design of mouse experiments has taken into account the "three Rs" rule for in vivo studies (replacement, reduction and refinement: 1) Replacement: The in vivo studies proposed in this project are essential and cannot be substituted by in vitro assays. 2) Reduction: Our data suggest that cohort sizes of  $n = 10$  mice are required to achieve statistical significance between genotype/treatment groups in tumor progression and survival studies. Age- and sex-matched groups of animals will be compared. 3) Refinement: Animal welfare is considered in the experimental procedures designed to minimize pain, suffering, distress or lasting harm to them.

## BRIEF DESCRIPTION OF THE RECEIVING GROUP

- *Background and research experience*

We are a young and enthusiastic group led part of BioFab i3D Lab- Biofabrication and 3D (bio)printing Singular Lab led by Dr. Zafra. During her postdoctoral and Instructor career at Weill Cornell Medicine (New York, USA), Dr. Zafra has developed new animal conditional strains encoding *LSL-Kras<sup>G12C</sup>*, *LSL-Kras<sup>G12R</sup>*, *LSL-Kras<sup>G13D</sup>* and generated the pancreatic organoids that are going to be utilized in this proposal. Her research has been published in high impact journals as Cancer Discovery or Nature Biotechnology. As today she is considered a leader in the KRAS field, and she is well positioned and has the unique opportunity to continuously exploit the valuable animal strains and tool she developed during her postdoctoral training. She has recently been awarded with the competitive Junior Leader Incoming Fellowship of La Caixa to start her independent career at Ibs.Granada (see CV attached). Since September 2022, she is a Ramon y Cajal Researcher (Biomedicine Area) at Granada University (UGR)/ibs.Granada.

Pancreatic cancer is still nowadays in desperate need of effective therapeutic strategies. Only 1% of patients will survive after 10 years of being diagnosed. The improvement of this dismal prognosis is our lab motivation and everyday challenge. Specifically, we aim to tackle this dreadful reality by using *in vivo* and *ex vivo* models that



faithfully recapitulate the genetic alterations commonly found in patients. In the lab, we have successfully developed and established patient-derived xenografts (PDXs), orthotopic syngeneic transplants of genetically-controlled organoids, and complex co-culture systems. All these models accurately recapitulate different tumor microenvironment scenarios and genetic backgrounds and are being exploited to test targeted therapies to reach our ultimate goal: improving patient stratification to tailored more effective treatment regimes in the clinic.

We also want to highlight the adequation of the research center where the project is going to be mainly developed. The BioFabi3D laboratory is located at the Biomedical Research Center (CIBM) part of ibs.Granada (FIBAO)/UGR that have has an extensive range of state-of-the-art techniques (centrally located, properly maintained and managed by experts) available. These include cutting edge laboratories for cellular and molecular studies equipped with: spectrophotometers; confocal and fluorescence microscopes; animal experimentation facility with a surface of 800m<sup>2</sup>; IVIS facility and sample processing. Importantly, the lab features advanced biomanufacturing technologies to mimic tissues, including RegenHu 3D discovery and Regemat 3D V2 bioprinters.

- *Group components and Position/role of each member*

Dr. María de la Paz Zafra Martín: Principal investigator.

Giselle Xavier Reis: Predoctoral student.

Dr. Gema Jimenez Gonzalez: Postdoctoral fellow.

Laura de Lara Peña: Predoctoral student.

Cristina Marquez Gálvez: Master Student, potential PhD candidate

## DETAILED BUDGET

<b>GROUP 1: LEADING APPLICANT</b>
<p><i>EXPENDABLE MATERIAL</i></p> <p><u>General Consumables.</u> Supplies include general chemicals/general consumables (gloves, tips, pipettes, tubes, plates, flasks, agarose, SDS-PAGE gels, PVDF membranes).</p> <p><u>Molecular Biology and Biochemistry supplies.</u> (PCR purification kits, oligos, bacterial plates, RNA isolation kits, Taqman probes, PCR reagents, antibodies). The funds requested will also cover costs for buying reagents for tissue processing/embedding and purchase of reagents to perform immunostainings and flow cytometry</p> <p><u>Tissue culture consumables.</u> We need tissue culture reagents in order to generate, grow and maintain: - Organoid cultures: Mouse and Human origin. - Other cell lines required to build proper organ-on-a-chip devices: Cancer Associated Fibroblasts derived from fibroblast lines established from patient samples and Bxpc3 cells (pancreatic</p>



cancer human line required to produce decellularized matrix). The consumables include: - Media: DMEM, DMEM F/12, RPMI. - Antibiotics: penicillin/streptomycin - Matrigel (organoid culture) - Recombinant factors: EGF, FGF10, R-Spondin, Gastrin, IL- 6. - Trypsin, PBS, TryPLE - Tissue culture plates - Drugs and inhibitors: Gemcitabine, Nab-paclitaxel, ROCK inhibitor, GSK3beta inhibitor, KRASG12C inhibitor, Pan-KRAS inhibitor, EGFR inhibitor, SPH2 inhibitor, SOS inhibitor, PI3K inhibitor, Rapamycin.

Surgery material: Gauze, syringes, needles, alcohol pads, chlorhexidine, absorbable sutures, skin staples. Buprenorphine, warm water blankets, Isoflurane. Chemotherapy reagents: Gemcitabine/Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX.

#### *EQUIPMENT*

Shaking incubator (INCU-Line® ILS4, VWR) crucial to grow bacterial cultures to clone sgRNA/shRNAs to perform loss of function experiments (Task 4.3).

Refrigerated benchtop centrifuge (5804 R Eppendorf). The new space provided by ibs.Granada to allocate the laboratory lacks a centrifuge. This equipment is fundamental to perform daily basis experiments in the laboratory.

#### *PERSONNEL*

We plan to hire a **PhD student** (PS) to accomplish the proposed project. Although we already have one grad students committed to the project (Laura de Lara Peña, LDL), her percentage of effort will be 33 % as she will be only involved in completing Aim 3. Thus, it is crucial to hire a new PhD student fully dedicated to every single step of the project. He/she will serve as a link between the researchers who are part of this transversal and multidisciplinary team. The predoctoral researcher will be able to learn from a wide range of experimental techniques and analysis of the results, so we consider it essential for the development of the project that the person hired is in charge of ensuring fluidity and constant work among the different participants in the project. The student will be closely mentor by Maria de la Paz Zafra Martin (MPZ) and will be able to be part of the Doctorate Program in Medicine (UGR).

#### *TECHNICAL SERVICES*

Mouse husbandry: The animal costs will be used to cover animal facility charges of mouse colonies, purchase of C57BL/6N for orthotopic transplants.

The number of mice required for this project has been calculated based on previous studies performed in the laboratories of Dr. Dow. First, it is necessary to use multiple mice for each experimental condition to ensure the ability to calculate statistical significance for the different groups. Our data suggest that cohort sizes of n = 10 mice are required to achieve statistical significance between genotype/treatment groups in tumor progression and survival studies. Age- and sex-matched groups of animals will be compared. Groups: - Three treatment groups: 1) Vehicle 2) Gemcitabine/Nab-paclitaxel 3) FOLFIRINOX - Four genotypes: 1) KP KrasG12D 2) KP



KrasG12C 3) KP KrasG13D 4) KP KrasG12R Mice will be purchase at 3 weeks of age, surgeries will be performed in 6-8 week old mice. We expect tumors will grow within a timeframe of 8 weeks.

Other costs: - Mouse purchase of C57Bl/6N (3 weeks/old)

Single cell RNA sequencing. The main goal of this project is to define tissue heterogeneity across different tumour types by single cell RNA sequencing. This technique has a high cost in research but if performed correctly the analysis of the data can provide valuable and unknown information. We have decided to send the samples to a Genetic Core in an Institution nearby: "Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez Neyra" (IPBLN, Granada, Spain). Moreover, we have gathered a team of researchers specialized in computational biology and with previous experience in analyzing single cell RNA sequencing data under no cost (collaboration). Specifically, we aim to submit and analyzed 4 tumors/ per genotype/treatment. KPG12D, KPG12C, KPG12R, KPG13D tumours will be pooled = 8 samples in duplicate (multiplexed). The budget allocated to scRNAseq will be used to perform the following techniques:

SC 10X Chip (test) – IPBLN Granada, Spain

SC 10X GEMs– IPBLN Granada, Spain SC 10X Libraries – IPBLN Granada, Spain

SC 10X Feature. Barcoding – IPBLN Granada, Spain

SC 10X Multiplex – IPBLN Granada, Spain QC libraries

Bioanalyzer – IPBLN Granada, Spain Run QC NextSeq 500 M, 150 cycles – IPBLN Granada, Spain

Sequencing (NovaSeq 6000) – CABIMER Sevilla, Spain

Sanger Sequencing. To classify PC samples according their mutational status.

Next Generation Sequencing: To analyze a 55 gene signature and established a mutational characterized PC cohort of patients.

Software: Geneious (required for sequencing analysis), ADOBE cloud (required for data preparation for publication)

#### *TRAVEL EXPENSES*

Travel: Funds will serve to assist to at least one conference in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> year to share results with the international community specialized in cancer research and receive valuable feedback from field experts. Conferences we may attend are: International-Annual EARC meeting, Annual AACR meeting and special AACR meetings. National- ASEICA meetings. The cost includes diets, registration, accommodation and transport to the meetings.



*OTHERS*

Publication expenses.

Patents and Intellectual property costs derived from the project.

Courier services: To ship/receive PC samples included in paraffin and/or slides sections and to send samples to performed single cell sequencing to the IPBLN research center (Granada) and CABIMER (Sevilla).

## Política de Integridad Científica de la Fundación Científica AECC

La **Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (FC AECC)** establece que la investigación científica llevada a cabo con los más altos estándares de integridad es esencial para garantizar resultados de alta calidad, reproducibles y confiables.

**FC AECC** apoya los principios y guías de integridad científica establecidas en la federación de academias europeas ALL (Código Europeo de Conducta para Integridad Científica), y confía en que los esfuerzos científicos de los investigadores financiados por **FC AECC** están impulsados por valores comunes de rigor, honestidad y responsabilidad. Basado en estas premisas, el personal (científico y administrativo) involucrado en los proyectos de investigación financiados por **FC AECC** cumplen con los principios éticos de buenas prácticas científicas y una conducta honesta. En particular en las instituciones (centros de investigación, hospitales, universidades, etc.) donde se llevan a cabo proyectos científicos financiados por la FC AECC deberán:

- 1. Promover los principios de rigor, honestidad e integridad en la Investigación**, por ejemplo estableciendo e implementando reglas de buenas prácticas científicas; estableciendo guías para manejar, almacenar, archivar datos e imágenes originales; mentorizar a jóvenes investigadores y ofrecerles posibilidades de formación en conductas de investigación responsable.
- 2. Contar con una política formal y escrita de prevención y manejo de malas conductas científicas, así como de Conflicto de interés e Incompatibilidades.** La **FC AECC** se reserva el derecho a pedir una copia de este documento. La mala conducta científica, por ejemplo comportamiento deliberadamente deshonesto contra los estándares de integridad, rigor y de buenas prácticas entre los que se incluye, pero no se limita a: la elaboración, falsificación, omisión o representación impropia de resultados científicos; plagio; violación de los estándares éticos y protocolos sujetos al uso de humanos y animales en investigación. La mala conducta científica no incluye errores honestos e involuntarios. La política debe de incluir: el procedimiento y cronograma de actuación a consultas e investigaciones; posibles sanciones, en el caso de observar mala conducta; como se puede realizar una apelación; los procedimientos para asegurar confidencialidad de la investigación y de todas las partes involucradas.
- 3. Investigar las alegaciones de mala conducta científica.** En caso de que las alegaciones involucren a investigadores financiados por **FC AECC**, la institución deberá notificar a la **FC AECC** y mantenerle informado del proceso. La **FC AECC** se reserva el derecho a suspender la ayuda durante la investigación, y, en el caso de que las alegaciones se mantengan, a imponer sanciones que pueden incluir: la terminación de la ayuda; la obligación a devolver la financiación concedida a la **FC AECC**; la no elegibilidad de aplicar a ayudas de la **FC AECC**.



## Política Open Access de la Fundación Científica AECC

La **Fundación Científica AECC (FC AECC)** tiene el objetivo de financiar la investigación de calidad y la innovación más ambiciosa en el ámbito del cáncer en España, en beneficio de la población general y de los pacientes, cubriendo desde el conocimiento básico de esta enfermedad hasta la traslación y aplicación de los hallazgos científicos a la práctica clínica.

**FC AECC** decide implementar una política de ciencia abierta en sus convocatorias de ayudas, que aplica tanto a las publicaciones científicas como a los datos de investigación, con el fin de aumentar la difusión de los resultados de los proyectos financiados por la **FC AECC** y facilitar que éstos lleguen a otros investigadores y a la sociedad en general, ayudando a acelerar los avances en las investigaciones del cáncer y promoviendo el conocimiento colectivo.

La ciencia abierta es el movimiento que busca la apertura de la investigación científica para beneficio de toda la sociedad. Los principios FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable y Reusable*) se proponen como una guía para la implementación de la ciencia abierta y son reconocidos en las políticas e iniciativas de datos abiertos. El acceso abierto a las publicaciones y a los datos de investigación se traduce en un aumento del impacto, la transparencia y la visibilidad de los resultados, a la vez que permite una mejor gestión de los recursos dado que compartir reduce esfuerzos, evita duplicidades, ahorra tiempo e induce a la colaboración.

Con esta finalidad, todos los beneficiarios de las ayudas de la **FC AECC** deben asegurar el acceso abierto a todas las publicaciones revisadas por pares y a los datos de investigación derivados del proyecto financiado. No obstante, el acceso abierto a estos datos se brindará de conformidad con el principio FAIR «tan abierto como sea posible y tan cerrado como sea necesario» para proteger los datos personales, sensibles, médicos, de salud, datos relacionados con temas de confidencialidad, de seguridad o en caso de que puedan ser explotados comercialmente o industrialmente.

En este contexto, la **FC AECC** proporciona las siguientes pautas para la implementación de una política de ciencia abierta en los resultados derivados de las ayudas financiadas:

### Publicaciones científicas

- Se aconseja el depósito de los **preprints de las publicaciones** en servidores de preprints, como BioRxiv, con el fin de compartir los hallazgos científicos lo más pronto posible, independientemente de la publicación en revistas y el correspondiente proceso de revisión por pares.
- Los artículos derivados de los proyectos financiados podrán ser publicados en **revistas de open access** o en **revistas híbridas**, eligiendo la **modalidad de open access**.
- Los artículos también podrán ser publicados en **revistas de suscripción**, bajo la condición de que el trabajo sea depositado en un **repositorio de acceso abierto** y se haga accesible al público en un **periodo no superior a los 6 meses**.



El depósito de la publicación científica inmediatamente después de la publicación podrá realizarse en un repositorio institucional o temático de acceso abierto (pueden consultarse los repositorios recogidos en la plataforma [RECOLECTA](#)), en repositorios promovidos por las propias instituciones, o en [Zenodo](#) si no hay otra opción disponible. En el repositorio **deberá mencionarse el código de identificación del proyecto financiado por parte de la FC AECC** (ej. ABCDE12345FGHI). Los repositorios seleccionados deberán cumplir con unos **niveles de seguridad y calidad óptimos** con el fin de permitir una correcta preservación y gestión de los datos (por ejemplo, los repositorios deberán estar certificados por el National Center of Biotechnology (NCBI) o ELIXIR). En caso de que los investigadores no dispongan de un repositorio institucional que cumpla con estos mínimos, los datos podrán ser depositados en el repositorio europeo [Zenodo](#).

### Datos de investigación

- Cualquier conjunto de **datos** necesarios **para validar** los resultados presentados en una publicación científica deberá hacerse **público al mismo tiempo que la publicación**. Los datos deberán seguir los principios FAIR, es decir, ser localizables, accesibles, interoperables y reutilizables.
- Se recomienda a los beneficiarios que hagan **públicos otros datos obtenidos a lo largo de proyecto financiado** para compartirlos con la comunidad científica, a fin de reducir esfuerzos, evitar duplicidades e inducir a la colaboración entre científicos con afinidad en sus campos de investigación.

Los datos pueden depositarse en cualquier repositorio que cumpla con unos niveles óptimos de seguridad y calidad (ver apartado de **Publicaciones científicas**), preparado para preservar y difundir este tipo de objetos. El repositorio puede ser de una institución o de una comunidad científica, priorizando que se le otorgue un identificador único y persistente (por ej. doi, handl, etc.) y que se facilite su localización. Para decidir dónde depositar los conjuntos de datos de la investigación pueden consultarse los directorios de repositorios abiertos [re3data](#), [ROAR](#) o [OpenDOAR](#).

### Responsabilidad de los Investigadores

Una vez los proyectos sean adjudicados, se pedirá a los investigadores que nos envíen un plan sobre la previsión de cómo se gestionarán los datos generados durante la vigencia de la ayuda de **FC AECC**. Durante la monitorización de los proyectos, la **FC AECC** analizará el grado de cumplimiento de las prácticas de *Open Access* de los proyectos financiados.

