

Anexo I: Especificaciones técnicas del reto 1

Consulta Preliminar al Mercado para la identificación de soluciones innovadoras orientadas a la evaluación del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas en fases tempranas del descubrimiento de fármacos, INNOMOL, en el marco del proyecto de CPI INNOVAP3M

Reto 1. Herramientas avanzadas de análisis de datos y modelos predictivos para la evaluación del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas en el marco del proyecto de CPI INNOVAP3M

ANTECEDENTES

La inmunoterapia del cáncer basada en el bloqueo de puntos de control inmunológico ha revolucionado el tratamiento del cáncer. En el año 2000 se realizó el primer ensayo clínico usando anticuerpos bloqueantes de CTLA-4, aprobados en 2011 para melanoma. En muy pocos años, el panorama terapéutico de anticuerpos bloqueantes ha cambiado radicalmente. Durante los últimos 12 años, las terapias con anticuerpos bloqueantes se han aprobado para más de 50 tipos de cáncer (Caroline Robert Nature Communications (PMID: 32732879)). Actualmente se han transformado en los tratamientos oncológicos más extensos, tanto en primeras como en segundas líneas de tratamiento, así como monoterapia o en combinación con quimioterapia. En la actualidad hay más de 3.000 ensayos clínicos en marcha. El mercado de estos productos está creciendo a un ritmo notable (<https://www.precedenceresearch.com/immune-checkpoint-inhibitors-market>), con la expectativa de alcanzar los 198 mil millones de euros en los próximos 10 años. Sin embargo, el precio de los tratamientos sigue siendo muy alto, (Aproximadamente 2.500€/dosis/paciente. Un paciente recibe aproximadamente 15 dosis anuales) y la mayor parte de los pacientes no responden, lo que se traduce en un coste altísimo para los sistemas públicos de salud. Por ejemplo, solo en Navarra, el gasto anual en 2022 de tratamientos de inmunoterapia fue de 30.812.470 €. Además del alto coste de los tratamientos oncológicos, la producción podría ser mejorable mediante la reducción de

componentes que suponen desechos altamente químicos y altas cantidades de recursos naturales, como el caso del agua empleada.

Las inmunoterapias contra el cáncer, sobre todo las de bloqueo PD-1 y PD-L1 han revolucionado la oncología, y se aplican rutinariamente a más de 50 distintos tipos tumorales. Sin embargo, entre el 50 y el 70% de los pacientes tratados con estas terapias no responde al tratamiento. La razón principal del fallo de estas inmunoterapias se debe a la expansión de células mieloides inmunosupresoras, que inactivan el sistema inmunitario de los pacientes. Esta inactivación hace que no respondan a los anticuerpos terapéuticos, por lo que la identificación y caracterización de moléculas pequeñas con capacidad inmunomoduladora resulta de especial interés para el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos, tanto desde la industria farmacéutica como desde el sistema público de investigación. Estos datos ponen en relevancia el potencial impacto de la presente propuesta, facilitando la investigación por parte de grupos del ecosistema público de investigación, de moléculas pequeñas que logren resultados positivos en ensayos clínicos.

Antes del inicio del proyecto [INNOVAP3M](#), el ecosistema público de investigación biomédica no disponía de una plataforma especializada para la producción de moléculas pequeñas en grado clínico.

Para abordar estas necesidades, FMS-NB impulsó el desarrollo de una plataforma tecnológica orientada a la producción y purificación de moléculas pequeñas en grado clínico.

Esta carencia incluía tanto el equipamiento necesario para el desarrollo de los procesos como los protocolos, técnicas, procedimientos y sistemas de control y validación específicos asociados.

Para la validación de la plataforma que se está desarrollando en el marco del proyecto INNOVAP3M se ha definido un primer caso de uso basado en el estudio de las capacidades reprogramadoras de la molécula oleuropeína. Este caso de uso permite construir y testar los procesos tecnológicos asociados a la producción y purificación de moléculas pequeñas en grado clínico. No obstante, la plataforma se concibe como una infraestructura tecnológica de carácter transversal, diseñada para ser aplicable a otras moléculas pequeñas con potencial terapéutico en futuros procesos de investigación y desarrollo.

El desarrollo de la plataforma INNOVAP3M se ha llevado a cabo mediante un proceso de Compra Pública de Innovación (CPI) en modalidad de Compra Pública Precomercial (CPP), publicado en el [Portal de Contratación de Navarra](#) y precedido de una Consulta Preliminar al Mercado (CPM). Este proceso se enmarca en el proyecto INNOVAP3M, financiado a través de la **Línea FID** (Fomento de la Innovación desde la Demanda), del **Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU)** y cofinanciado por el **Fondo Europeo de**

Desarrollo Regional (FEDER), cuyo objetivo es impulsar el desarrollo de soluciones innovadoras mediante instrumentos de compra pública.

El [informe de conclusiones](#) de la CPM fue actualizado mediante una reapertura realizada en 2025, lo que permitió identificar las capacidades tecnológicas disponibles y orientar la definición del reto tecnológico. Dicha CPM que se describe en el presente documento se desarrolla como parte de las actividades del proyecto con el objetivo de identificar soluciones tecnológicas innovadoras que permitan ampliar las capacidades de la plataforma INNOVAP3M.

El desarrollo de esta plataforma consta de tres fases (diseño, prototipado y validación) y ha permitido avanzar significativamente en las capacidades de producción y validación preclínica de moléculas pequeñas.

Durante este desarrollo **se han puesto de manifiesto limitaciones relevantes en las fases previas del proceso de descubrimiento de fármacos**, particularmente en la identificación, evaluación y priorización de moléculas con potencial inmunomodulador.

En este contexto, la [Unidad de OncolInmunología de Navarrabiomed](#) posee una amplia experiencia en inmunoterapias contra el cáncer, y su aplicación en tratamientos clínicos. Hasta la fecha, el grupo ha identificado perfiles inmunitarios asociados a respuesta o su falta, en pacientes oncológicos tratados con inmunoterapia de bloqueo PD-1/PD-L1. Dicha unidad lleva a cabo estos estudios en colaboración con el [Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Navarra \(HUN\)](#).

Actualmente, esta unidad estudia sus tratamientos en células inhibitorias del sistema inmune, como las células mieloides supresoras (MDSC), en modelos *in vitro* e *in vivo* desarrollados a lo largo de su trayectoria científica.

El ritmo creciente de conocimiento científico ha puesto en relieve la limitación del trabajo experimental en términos de escala, velocidad y capacidad predictiva. El grupo se enfrenta al reto de procesar una gran diversidad de moléculas bioactivas sobre las poblaciones inmunosupresoras, lo cual es costoso y lento. Para agilizar el trabajo es necesaria la reducción de esfuerzos infructuosos, es decir, la identificación rápida de moléculas de las que ya se conoce que producen efectos negativos, para evitar perder tiempo y recursos en su aislamiento y caracterización.

Junto a ello, uno de los mayores retos del grupo es determinar exactamente cómo funciona una molécula pequeña debido a las numerosas interacciones complejas que se producen a nivel molecular y celular. Estas interacciones no pueden evaluarse experimentalmente de manera exhaustiva en el laboratorio y es evidente la necesidad de seleccionar experimentos que aporten nueva información para reducir el sesgo en la experimentación.

En resumen, el grupo se enfrenta a la necesidad de maximizar el conocimiento obtenido con cada prueba realizada que se traduzca en el descubrimiento de clases de moléculas completamente nuevas, lo que requiere nuevas herramientas innovadoras capaces de priorizar y orientar experimentalmente la investigación.

Las limitaciones identificadas se concretan, por tanto, en dos dimensiones tecnológicas complementarias dentro de las fases tempranas del descubrimiento de fármacos. Por una parte, la necesidad de disponer de herramientas avanzadas para la integración, explotación y análisis de datos, así como el desarrollo de modelos predictivos. Por otra, la necesidad de incorporar capacidades experimentales avanzadas para la evaluación sistemática de compuestos. Ambas dimensiones se abordan de manera diferenciada en la presente CPM, mediante retos separados.

El presente anexo se refiere específicamente al **Reto 1, relativo a herramientas avanzadas de análisis de datos y modelos predictivos para la evaluación del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas.**

ESTADO DEL ARTE

La actividad científica de la Unidad de Oncoinmunología de Navarrabiomed se orienta a la generación de conocimiento fundamental sobre mecanismos biológicos y moleculares enfocados en las proteínas de puntos de control inmunitarios. En particular, estudian los mecanismos de señalización de dos moléculas de control inmunitario, PD-1 y LAG-3, abriendo paso a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Su actividad se sitúa en las fases tempranas del proceso de descubrimiento de fármacos, donde la prioridad es la comprensión de la interacción proteína-ligando y la señalización celular, proporcionando el sustrato científico sobre el cual se construye la innovación terapéutica futura.

Actualmente, desarrolla su investigación utilizando tecnologías de análisis molecular, celular y bioinformática. Algunas de las técnicas utilizadas son: la proteómica cuantitativa diferencial, la citometría de flujo de multiparámetros, el análisis de células en tiempo real o la construcción de interactomas funcionales para la identificación de rutas de señalización alteradas.

A través de redes de colaboración, han integrado en sus modelos de estudio moléculas pequeñas provenientes de productos naturales, como la oleuropeína, aportando la evidencia científica necesaria para demostrar su potencial terapéutico en clínica.

Para alcanzar estos resultados se emplea una combinación de modelos biológicos que abarcan desde el cultivo celular *in vitro* hasta muestras de pacientes, pasando por modelos animales complejos. También utilizan sistemas

de administración avanzados basados en vectores virales y herramientas de edición génica. La fase experimental con estos modelos biológicos es posterior a una evaluación ética que regula su utilización según el estricto cumplimiento del principio de las Tres R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento).

A diferencia de los entornos de desarrollo de fármacos industriales, las actividades de experimentación de este grupo no se desarrollan por protocolos de cribado masivo, sino que evolucionan de manera progresiva conforme emergen nuevos hallazgos experimentales. En este contexto, las herramientas de análisis avanzado de datos, incluyendo modelos de inteligencia artificial y evaluación *in silico*, están emergiendo como enfoques prometedores para complementar la experimentación y mejorar la interpretación de la información generada.

En la industria farmacéutica moderna, el cribado masivo de fármacos (*High-Throughput Screening*) y otras estrategias de análisis a gran escala han permitido generar grandes volúmenes de datos sobre la actividad de compuestos frente a diferentes dianas biológicas. Este aumento en la disponibilidad de datos ha impulsado el desarrollo de enfoques basados en análisis avanzado e inteligencia artificial, orientados a mejorar la interpretación de resultados y la priorización de moléculas candidatas.

Los métodos *in silico* para predecir los efectos de las moléculas pequeñas provenientes de productos naturales se centran en la evaluación de sus propiedades farmacocinéticas (ADMET: absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad). Estos métodos permiten identificar compuestos prometedores de forma rápida y económica sin necesidad de muestras físicas iniciales.

Los principales métodos utilizados, según la literatura científica reciente, son los siguientes: Acoplamiento Molecular (Molecular Docking), Mecánica Cuántica y Mecánica Molecular, Modelado de Farmacóforos, Análisis QSAR (Relación Cuantitativa Estructura-Actividad), Simulaciones de Dinámica Molecular (MD) y Modelado Farmacocinético de Base Fisiológica (PBPK).

Si bien estos métodos ofrecen una vía para realizar la evaluación de las propiedades químicas, farmacológicas y farmacocinéticas de las moléculas pequeñas, estos deben desarrollarse y adaptarse a las circunstancias de uso del grupo de investigación.

En cualquier caso, el uso de estas técnicas de análisis de datos masivos y la aplicación de modelos de Inteligencia Artificial presenta una serie de retos derivados de la integración de datos heterogéneos que muestran diferentes orígenes, tipos, estructuras o formatos, así como de la necesidad de disponer de arquitecturas y herramientas que permitan generar resultados científicamente sólidos. Una vez adaptados a las necesidades de los grupos de investigación, estos enfoques pueden facilitar el análisis y la predicción del comportamiento de

moléculas candidatas, mejorando su priorización y reduciendo la incertidumbre en fases tempranas del descubrimiento de fármacos.

NECESIDAD NO CUBIERTA

El proyecto INNOVAP3M se orienta a dar respuesta a un reto químico y de ingeniería para purificar y producir moléculas pequeñas a través de procesos productivos innovadores, optimizados y estandarizados en términos de eficiencia, rendimiento y sostenibilidad. La plataforma INNOVAP3M busca cubrir el desarrollo preclínico regulado de candidatos que han mostrado su potencial terapéutico, proporcionando las garantías regulatorias para su utilización en ensayos clínicos.

Con este proyecto se ha avanzado en una parte importante del desarrollo temprano de fármacos. Sin embargo, persiste **la brecha con la investigación básica en biología, dificultando a los científicos el acceso a recursos que agilicen el descubrimiento de nuevos fármacos y potencien la capacidad para explorar el espacio químico en busca de nuevos inmunomoduladores**. En particular, la plataforma desarrollada se centra en las fases de producción, purificación y validación preclínica regulada de moléculas candidatas, mientras que las etapas previas de identificación, evaluación y priorización de compuestos con potencial terapéutico continúan siendo altamente dependientes de procesos experimentales manuales, con limitada capacidad de escalabilidad.

Esta brecha presenta dos dimensiones complementarias. Por una parte, la necesidad de disponer de capacidades avanzadas para la generación de evidencia experimental mediante la evaluación sistemática de compuestos en condiciones más eficientes y representativas. Por otra, la necesidad de disponer de herramientas para integrar, explotar y analizar la información generada, facilitando la priorización de compuestos y la orientación de la toma de decisiones en fases tempranas del descubrimiento de fármacos.

El presente reto se centra en esta segunda dimensión, **relativa a la explotación avanzada de datos y al desarrollo de modelos predictivos aplicados a la evaluación del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas**.

En este contexto, **se identifica la necesidad de mejorar la capacidad de integración, explotación y análisis de la información generada en las fases tempranas del descubrimiento de fármacos**. La disponibilidad de datos heterogéneos, procedentes de distintas fuentes y con diferente grado de estructuración, no se traduce actualmente en un aprovechamiento sistemático que permita orientar de forma más eficiente la identificación y priorización de moléculas con potencial inmunomodulador.

Los investigadores son capaces de identificar dianas terapéuticas relevantes. Sin embargo, no disponen de infraestructuras tecnológicas que permitan integrar y analizar de forma sistemática grandes volúmenes de información asociados a

compuestos, ni priorizar aquellos con mayor probabilidad de éxito terapéutico a partir del conocimiento disponible.

Asimismo, se identifica la necesidad de facilitar el aprovechamiento de los conocimientos generados, mediante la centralización de resultados a nivel institucional y su reutilización sistemática en futuros procesos de investigación y desarrollo, incorporando tanto resultados positivos como negativos. Esto permitiría evitar duplicidades en la investigación y aprovechar información ya generada por otros grupos con moléculas similares. Para ello, resulta necesario la integración de datos de diferente naturaleza (datasets genómicos, proteómicos, metabolómicos y otros ensayos experimentales), así como el desarrollo de herramientas que permitan su explotación por parte de perfiles científicos no especializados en bioinformática o análisis de datos.

Adicionalmente, el acceso y explotación de información procedente de bases de datos científicas abiertas a nivel global, permitiría explorar nuevas asociaciones entre compuestos y dianas biológicas previamente estudiadas, aumentando las posibilidades de descubrir aplicaciones terapéuticas imprevistas para una molécula.

La identificación de estas limitaciones funcionales, durante el desarrollo de la plataforma en el marco del proceso de CPP de INNOVAP3M, pone de manifiesto **la necesidad de ampliar sus capacidades tecnológicas hacia fases tempranas del descubrimiento de fármacos.**

Con este nuevo reto se busca dotar a la FMS-NB de las herramientas necesarias para avanzar hacia la digitalización y automatización, e integrar herramientas avanzadas de análisis de datos y modelos predictivos capaces de anticipar el comportamiento de las moléculas evaluadas. Además, se trata también de crear un sistema innovador que se nutra de la información sobre la eficacia y toxicidad de las moléculas desarrolladas durante la evaluación preclínica regulatoria, o información química como la reactividad y estabilidad de los compuestos generados durante el desarrollo galénico de los lotes clínicos de la plataforma INNOVAP3M.

Se identifica la necesidad de incorporar nuevas capacidades tecnológicas que complementen la plataforma desarrollada en el marco de INNOVAP3M, ampliando sus funcionalidades hacia las fases tempranas del descubrimiento de moléculas con potencial inmunomodulador mediante la integración de distintas fuentes de datos y flujos de análisis, con interfaces de uso que permitan su aprovechamiento sin requerir la especialización del grupo de investigación en técnicas informáticas y bioinformáticas.

De esta manera, la adopción de este flujo de trabajo integrativo no solo optimizará recursos y acelerará el descubrimiento de fármacos, sino que también priorizará moléculas pequeñas seguras y con potencial terapéutico con una visión centrada en el paciente, reforzando las capacidades del sistema público

de investigación biomédica para acelerar la generación de conocimiento aplicable al desarrollo de nuevas terapias y mejorar la toma de decisiones clínicas.

Esta consulta preliminar al mercado tiene como **objetivo identificar tecnologías y enfoques metodológicos capaces de abordar el reto descrito, así como conocer su nivel de madurez tecnológica (TRL¹) de las soluciones propuestas**, entendida como la escala de madurez de referencia utilizada en programas europeos de I+D+i, para evaluar el grado de desarrollo de una tecnología, **las capacidades de los agentes del mercado y los recursos necesarios para su desarrollo e integración**. La información recabada permitirá evaluar la viabilidad de una futura actuación de Compra Pública de Innovación y orientar el diseño de una licitación, incluyendo la definición del alcance tecnológico y de los requisitos funcionales del sistema.

OBJETIVO GENERAL

Incorporar nuevas capacidades tecnológicas innovadoras que permitan identificar, evaluar y priorizar moléculas pequeñas con potencial inmunomodulador mediante herramientas avanzadas de análisis de datos y métodos computacionales, integrando estos procesos con la plataforma INNOVAP3M para la purificación, producción y validación preclínica de moléculas pequeñas en entornos de investigación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. **Integración de datos.** Disponer de una solución capaz de integrar datos heterogéneos en cuanto a origen, formato y grado de estructuración (estructurados, semiestructurados y no estructurados), en un entorno unificado y explotable.
2. **Gestión de conocimiento reutilizable.** Permitir la captura, almacenamiento y reutilización sistemática del conocimiento generado, incluyendo resultados positivos y negativos, evitando duplicidades en la investigación.
3. **Análisis avanzado de datos para la identificación de patrones y relaciones relevantes.** Incorporar capacidades de análisis que permitan identificar patrones, relaciones y señales relevantes en los datos que no sean evidentes mediante análisis convencionales.
4. **Modelos predictivos aplicados.** Disponer de herramientas que permitan predecir el comportamiento biológico o el potencial terapéutico de nuevas moléculas a partir de datos existentes.

¹ TRL (Technology Readiness Level): escala de nueve niveles utilizada para evaluar el grado de madurez de una tecnología, desde los principios básicos observados (TRL 1) hasta sistemas completamente desarrollados y probados en entornos operativos reales (TRL 9).

5. **Apoyo a la toma de decisiones.** Facilitar la priorización de compuestos y la orientación de la investigación mediante herramientas que reduzcan la incertidumbre en fases tempranas.
6. **Accesibilidad para usuarios no expertos.** Garantizar que las soluciones sean utilizables por perfiles científicos sin especialización en bioinformática o ciencia de datos.
7. **Interoperabilidad con la plataforma INNOVAP3M.** Asegurar la integración funcional con los sistemas y datos generados en la plataforma en desarrollo bajo INNOVAP3M.

CAPACIDADES FUNCIONALES Y RESULTADOS ESPERADOS

Se buscan soluciones que permitan la integración, análisis y explotación de datos para la evaluación de moléculas pequeñas en fases tempranas del descubrimiento de fármacos. Se valorarán las siguientes capacidades:

- Desarrollo o integración de herramientas avanzadas de análisis de datos para el procesamiento e integración y explotación de grandes volúmenes de información procedente de fuentes heterogéneas.
- Automatización y reducción de errores: capacidad para automatizar procesos de integración, tratamiento y análisis de datos, reduciendo tareas manuales y mejorando la trazabilidad y consistencia de la información.
- Evolución de la gestión de datos: capacidad para gestionar, integrar y analizar grandes volúmenes de información experimental, incluyendo librerías de compuestos, resultados previos y otros datos de origen heterogéneo, mediante infraestructuras de datos adecuadas.
- Predicción del efecto de la molécula de interés: modelos de inteligencia artificial capaces de aprender a partir de grandes volúmenes de datos experimentales y de información pública para predecir el comportamiento biológico de nuevas moléculas.
- Modelización avanzada: capacidad de generar representaciones virtuales o modelos computacionales de distintos niveles biológicos que faciliten la simulación *in silico* y la priorización de moléculas candidatas.
- Validación y precisión: capacidad para generar modelos predictivos robustos y reproducibles que reflejen adecuadamente la diversidad biológica del fenómeno estudiado.
- Apoyo a la toma de decisiones: capacidad para priorizar moléculas, hipótesis o estrategias de investigación a partir de los resultados del análisis.

- Usabilidad e integración: capacidad de integración con sistemas existentes y de uso por perfiles científicos no especializados.

REQUISITOS MINIMOS TENTATIVOS

El sistema deberá permitir el uso de información procedente de moléculas estructural o funcionalmente similares para apoyar la predicción del comportamiento biológico de nuevos compuestos.

El sistema deberá permitir la integración de datos heterogéneos, en cuanto a origen, formato y grado de estructuración, garantizando su tratamiento y su explotación analítica.

El sistema deberá permitir la integración y explotación de los datos generados en la plataforma INNOVAP3M, incluyendo información farmacológica, farmacocinética y otros datos preclínicos disponibles.

El sistema deberá incorporar herramientas de modelización molecular y análisis computacional que permitan identificar características estructurales asociadas a la actividad biológica de compuestos candidatos, facilitando la priorización virtual, la predicción de propiedades ADME/Tox y la identificación de posibles dianas terapéuticas.

El sistema deberá incorporar capacidades de análisis avanzado y modelos predictivos que permitan priorizar compuestos, hipótesis o líneas de investigación a partir de la información disponible.

El sistema deberá contar con interfaces o mecanismos de uso que faciliten su aprovechamiento por perfiles científicos no especializados en bioinformática, ciencia de datos o ingeniería informática.

Los requisitos descritos se consideran orientativos y no limitativos. La consulta preliminar al mercado permitirá identificar soluciones tecnológicas existentes o en desarrollo que puedan satisfacer total o parcialmente estas capacidades funcionales.