

## Anexo II: Especificaciones técnicas del reto 2

### 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 2. Tecnologías experimentales avanzadas para el cribado y 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 (MICIU)** 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 Oncoinmunología 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.

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 2, relativo a capacidades experimentales avanzadas para la evaluación sistemática del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas en fases tempranas del descubrimiento de fármacos.**

## 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 y celular. Entre las técnicas utilizadas se encuentran la proteómica cuantitativa diferencial, la citometría de flujo de multiparámetros, el análisis de células en tiempo real y 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.

En las fases tempranas del descubrimiento de fármacos, la evaluación experimental de compuestos continúa siendo una etapa crítica para la identificación de moléculas con potencial terapéutico. Sin embargo, en entornos de investigación no industriales, estas actividades suelen desarrollarse a menor escala y con una elevada dependencia de procesos manuales, lo que limita la velocidad, la reproducibilidad y la capacidad de explorar grandes conjuntos de compuestos en condiciones biológicamente relevantes.

En la industria farmacéutica, el cribado masivo de fármacos (High-Throughput Screening) y otras estrategias de análisis experimental a gran escala han permitido evaluar rápidamente grandes volúmenes de compuestos frente a dianas biológicas específicas. Asimismo, el desarrollo de sistemas microfluídicos, plataformas miniaturizadas y modelos avanzados basados en células ha ampliado la capacidad de generar evidencia experimental en condiciones más eficientes y controladas.

En paralelo, se han desarrollado enfoques experimentales orientados a reproducir con mayor fidelidad aspectos relevantes del microambiente biológico, permitiendo estudiar respuestas celulares complejas y mejorar la representatividad de los ensayos en fases tempranas. Estas capacidades resultan especialmente relevantes en ámbitos como la inmunomodulación, donde la respuesta biológica depende de interacciones dinámicas entre distintos tipos celulares y señales del entorno.

No obstante, la incorporación efectiva de estas capacidades en entornos de investigación biomédica presenta todavía limitaciones en términos de acceso, integración operativa, escalabilidad y adaptación a necesidades científicas concretas. En este contexto, **resulta necesario explorar soluciones experimentales avanzadas que permitan mejorar la evaluación sistemática de compuestos con potencial inmunomodulador y reforzar la generación de evidencia útil para la toma de decisiones 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 la primera dimensión, **relativa al refuerzo de las capacidades experimentales para la evaluación sistemática del potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas.**

En este contexto, **se identifica la necesidad de disponer de infraestructuras y metodologías experimentales que permitan evaluar de forma más eficiente grandes conjuntos de compuestos con potencial inmunomodulador.** Actualmente, la generación de evidencia experimental útil para la priorización de moléculas continúa siendo costosa, lenta y limitada en términos de escala.

Los investigadores son capaces de identificar dianas terapéuticas relevantes. Sin embargo, no disponen de acceso suficiente a colecciones de moléculas ni a capacidades experimentales avanzadas que permitan evaluar de forma sistemática grandes conjuntos de compuestos en condiciones reproducibles y representativas, optimizando el uso de recursos críticos como muestras biológicas y modelos complejos.

Además, no basta con encontrar una molécula con potencial actividad terapéutica (candidato a fármaco); es necesario optimizarla para que llegue a ser un medicamento en investigación y sea probada activamente en ensayos clínicos. Otra vía de optimización es convertirla en una sonda química como herramienta para estudiar las interacciones moleculares dentro del microambiente tumoral y determinar con mayor precisión los mecanismos necesarios para potenciar la respuesta antitumoral o revertir la inmunosupresión.

Asimismo, uno de los retos principales reside en disponer de sistemas que permitan estudiar de manera más precisa la respuesta biológica de las moléculas pequeñas sobre poblaciones inmunosupresoras y otros elementos relevantes del microambiente tumoral. La complejidad de estas interacciones limita la capacidad de generar evidencia experimental robusta mediante aproximaciones convencionales, especialmente cuando se requiere escalar la evaluación o comparar múltiples condiciones de forma simultánea.

La identificación de estas necesidades 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 mediante soluciones que refuercen la evaluación experimental de compuestos.

Con este nuevo reto se busca dotar a la FMS-NB de capacidades experimentales avanzadas que permitan incrementar la eficiencia, la representatividad biológica y la escalabilidad de los ensayos empleados para la evaluación de moléculas con potencial inmunomodulador. Estas capacidades deberán complementar la plataforma desarrollada en el marco de INNOVAP3M y contribuir a generar evidencia útil para la priorización de compuestos y la orientación de fases posteriores de desarrollo.

De esta manera, la incorporación de nuevas capacidades experimentales no solo optimizará recursos y acelerará la evaluación temprana de compuestos, sino que también reforzará las capacidades del sistema público de investigación biomédica para generar conocimiento aplicable al desarrollo de nuevas terapias y mejorar la toma de decisiones en fases iniciales del descubrimiento de fármacos.

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 (TRL<sup>1</sup>) 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 experimentales avanzadas que permitan evaluar de forma sistemática el potencial inmunomodulador de moléculas pequeñas en fases tempranas del descubrimiento de fármacos, integrando estas capacidades con la plataforma INNOVAP3M para reforzar la generación de evidencia útil en la priorización de compuestos y su posterior desarrollo preclínico.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Mejorar la capacidad de evaluación experimental de moléculas con potencial inmunomodulador mediante tecnologías avanzadas aplicables a fases tempranas del descubrimiento de fármacos.
1. Incrementar la eficiencia y escalabilidad de los ensayos, optimizando el uso de muestras biológicas, reactivos y otros recursos experimentales.
2. Incorporar sistemas experimentales avanzados que permitan evaluar el efecto de moléculas pequeñas de manera más rápida, escalable y coste-eficiente.
3. Mejorar la capacidad de evaluar respuestas biológicas complejas relevantes para la inmunomodulación en condiciones más representativas.
4. Generar evidencia experimental robusta que permita validar la utilidad de las metodologías desarrolladas para la evaluación de moléculas pequeñas con actividad terapéutica en inmunoterapia.
5. Mejorar la reproducibilidad y comparabilidad de los ensayos mediante metodologías experimentales más controladas y estandarizadas.

---

<sup>1</sup> 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).

6. Optimizar la evaluación sistemática de compuestos con potencial inmunomodulador en fases tempranas del descubrimiento de fármacos.
7. Generar evidencia útil para orientar la priorización de compuestos y su posterior desarrollo preclínico regulado en el marco de INNOVAP3M.
8. Facilitar la identificación de moléculas candidatas con perfiles farmacológicos y toxicológicos favorables para su posterior desarrollo.

## ACTIVIDADES A DESARROLLAR Y RESULTADOS ESPERADOS

- a) Desarrollo o integración de herramientas y técnicas avanzadas para el cribado de moléculas bioactivas y el análisis de su efecto sobre poblaciones inmunosupresoras, por ejemplo, cribado de alto rendimiento basado en células en plataformas microfluídicas, evaluación de fármacos mediante órganos en chips, etc. Los criterios para valorar son:
  - **Miniaturización:** capacidad de reducir significativamente el consumo de reactivos y muestras.
  - **Gradientes de concentración:** capacidad para controlar con precisión los gradientes de concentración de los compuestos candidatos.
  - **Integración:** capacidad de integrar múltiples pasos de un ensayo (preparación, cultivo, estimulación y detección en un solo dispositivo ("Lab-on-a-Chip").
  - **Cribado de alta velocidad:** análisis de una gran cantidad de condiciones o compuestos químicos.
  - **Reproducción del microambiente tumoral:** capacidad para reproducir características relevantes del microambiente tumoral natural integrando múltiples tipos de células, matrices extracelulares y señales biofísicas, como el estrés mecánico, etc.
- b) Desarrollo e integración de herramientas analíticas para la monitorización de la respuesta celular, por ejemplo, integración de sensores químicos y biológicos, etc. Los criterios para valorar son:
  - **Cribado multiparamétrico automatizado:** capacidad de obtener datos multiparamétricos (ej. permeabilidad de la membrana plasmática, tamaño nuclear, potencial transmembrana mitocondrial y estados redox intracelulares, etc.)
  - **Monitorización en tiempo real y sin etiquetas:** permite observar la respuesta celular de forma no invasiva y continua a tiempos extendidos.
  - **Control dinámico de las señales:** capacidad de monitorizar dinámicamente las respuestas cambiantes químicas, físicas y biológicas de las células ante un estímulo. Ej. Caracterización de metabolitos y biomarcadores celulares.
  - **Monitorización de fenotipos celulares:** capacidad para analizar cambios en los fenotipos celulares ante señales químicas y físicas en un microentorno que

simula las condiciones extracelulares. Se permite estudiar biomarcadores fenotípicos.

- c) Desarrollo o integración de capacidades para la adquisición, gestión y explotación de los datos generados durante la evaluación experimental de compuestos. Los criterios para valorar son:
- **Captura y registro automatizado de datos:** capacidad para generar y registrar datos experimentales de forma automatizada, reduciendo errores y mejorando la trazabilidad.
  - **Análisis de resultados experimentales:** capacidad para facilitar la interpretación comparada de resultados y apoyar la priorización de compuestos a partir de la evidencia generada.
  - **Robustez y reproducibilidad:** capacidad para asegurar la consistencia, calidad y reproducibilidad de los datos obtenidos.

## REQUISITOS MINIMOS TENTATIVOS

El sistema deberá permitir la utilización eficiente de información previa relevante para orientar la evaluación experimental de nuevos compuestos y apoyar la selección de condiciones de ensayo.

El sistema deberá permitir la utilización de estrategias de ensayo integradas para evaluar la actividad biológica de moléculas pequeñas de manera eficiente, incluyendo tecnologías que faciliten la monitorización del efecto de los compuestos sobre poblaciones celulares a lo largo del tiempo y el análisis de su impacto en células o tejidos.

El sistema deberá incorporar tecnologías capaces de simular respuestas fisiológicas relevantes a escala reducida, incluyendo modelos celulares avanzados que permitan aproximarse al comportamiento de órganos o sistemas biológicos complejos.

El sistema deberá permitir reproducir características relevantes del microambiente tumoral para la evaluación de la eficacia de compuestos candidatos y el análisis de fenómenos como la reprogramación de poblaciones inmunosupresoras.

El sistema deberá permitir la integración y explotación de los datos generados en la plataforma INNOVAP3M, incluyendo información farmacológica, farmacocinética y resultados experimentales *in vitro* e *in vivo*.

El sistema deberá facilitar la adquisición, registro y tratamiento de los datos generados durante los ensayos, de forma que puedan ser explotados de manera consistente, trazable y útil para la priorización posterior de compuestos.

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.

## ANEXOS (Si hay casos de uso)