Transferencia

FUNDACIÓN BOTÍN

NÚMERO 11 | JULIO DE 2016

Entrevista a Jon de Vlieger, director de convocatoria del proyecto European Lead Factory

Nos encontramos con Jon de Vlieger, director de la convocatoria European Lead Factory (ELF), uno de los proyectos promovidos por la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI), un consorcio público-privado integrado por la industria farmacéutica y la Comisión Europea. La ELF ha construido una librería de moléculas que ofrece a la comunidad científica la oportunidad de realizar estudios de cribado masivo sobre dianas terapéuticas novedosas.

Jon de Vlieger tiene un doctorado en química bioanalítica aplicada al descubrimiento de fármacos. Tras iniciar su carrera investigadora en laboratorios, tanto de la industria como del ámbito académico, hace cinco años se incorporó a Lygature (www.lygature.org), una fundación que promueve y coordina consorcios público-privados en ciencias de la vida, campo en el que incluye el descubrimiento y desarrollo de fármacos y las tecnologías sanitarias. Su organización coordina grandes consorcios y también colabora con varias entidades financiadoras de programas similares. En Lygature Jon de Vlieger se responsabiliza del desarrollo de negocio y de la definición de la estrategia. Lygature gestiona una cartera de proyectos que conjuntamente representan un presupuesto superior a los 400 millones de euros. Uno de ellos es la European Lead Factory (ELF), constituida hace tres años y en la que Jon de Vlieger se responsabiliza de contratar por toda Europa servicios de cribado masivo de fármacos.

Fundación Botín (FB): ¿Qué es la European Lead Factory (ELF) y cuáles son su misión y objetivos?

Jon de Vlieger (JdV): La ELF es un consorcio público-privado europeo constituido para impulsar el descubrimiento de fármacos en Europa y aumentar las probabilidades de trasladar ciencia excelente, originaria del ámbito académico y de las PYMES, hacia el desarrollo de fármacos candidatos. Lo hacemos ofreciendo a grupos académicos y PYMEs servicios de cribado masivo de fármacos sobre una librería de compuestos. Realizamos todo este trabajo de forma gratuita merced a la subvención que hemos obtenido. Cualquiera puede cribar sus dianas terapéuticas sobre una librería muy exclusiva de compuestos.

FB: ¿Cómo se financia la iniciativa y cuánto se ha invertido hasta la fecha?

JdV: Se financia desde la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI), un consorcio integrado por la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) y la Comisión Europea. La industria contribuye con servicios en especie valorados en unos 90 millones de euros, valor asignado por ejemplo a los compuestos que han aportado al proyecto y otros activos. Veinticinco millones de euros los aportan en especie otros socios como nosotros y las PYMES involucradas. La CE iguala esas aportaciones dotando a la ELF con un desembolso de 80 millones de euros. Gracias a este presupuesto agregado de 196 millones podemos ofrecer nuestras actividades a la comunidad.

La ELF es un consorcio europeo público-privado financiado por la industria y la Comisión Europea. La industria farmacéutica y otros socios participantes aportan servicios en especie valorados en unos 115 millones de euros. La CE iguala esa contribución dotando la ELF con un desembolso de 80 millones de euros.

FB: ¿Cómo colabora la ELF con organismos públicos de investigación (OPIs) y qué les ofrece?

JdV: Hay dos formas de interactuación de los OPIs con la ELF. Por un lado les ofrecemos servicios de biología. Por ejemplo, si tienen una diana terapéutica interesante —una enzima, un receptor de membrana, etc. — pueden someterla a la evaluación de la ELF. Si esa diana es interesante o novedosa y cumple con los criterios de selección de la ELF, podemos aprobar el proyecto y transferir el ensayo desde el centro académico a nuestro centro de cribado, donde realizamos el ensayo en una plataforma robotizada, optimizándolo y devolviendo los resultados al grupo académico. El propietario del programa no incurre en más costes que el tiempo que le dedica. El investigador dispone de un recurso gratuito para el cribado y la optimización de moléculas en la diana sobre la que está investigando. Obviamente, el investigador debe aportar su conocimiento sobre la diana porque es quien la conoce mejor, ya porque la haya descubierto él mismo, ya porque haya trabajado unos años con ella.

Por otro lado, está la química. Nuestra librería empezó con algo más de 300.000 compuestos aportados por compañías farmacéuticas y con el tiempo la aumentaremos con 200.000 adicionales sintetizados por los socios de nuestro programa. Si un químico académico desarrolla una buena idea para un diseño de un nuevo compuesto, puede aportarla a la ELF y a cambio puede obtener una compensación en efectivo de quinientos a cinco mil euros en función de la madurez técnica de la propuesta.

FB: ¿Han iniciado colaboraciones con las empresas farmacéuticas? ¿Qué aportan a la ELF?

JdV: Son socios centrales de la ELF. Aportan sus compuestos propietarios que no se pueden conseguir en ningún otro sitio y que no son de dominio público. Aunque compiten entre sí, esta iniciativa posibilita que utilicen compuestos de sus competidores en sus estudios de cribado masivo. Además, son potenciales socios de los centros académicos y nosotros les damos el medio para que colaboren a largo plazo. Si un centro académico recibe los resultados de un ensayo realizado sobre una diana que ha aportado a la ELF, éste puede proponer a la empresa farmacéutica la negociación de un acuerdo de colaboración. El conocimiento, experiencia y recursos combinados de la empresa y los académicos pueden avanzar estos programas a la fase clínica.

Los grupos que investigan sobre nuevas dianas terapéuticas pueden acceder gratuitamente a la librería de la ELF. Los centros de investigación pueden someter una diana terapéutica a la evaluación de la ELF. Si la ELF acepta el proyecto el centro de investigador transferirá el ensayo para realizar un cribado masivo sobre la librería de moléculas con la esperanza de encontrar algunas que actúen sobre la diana.

FB: ¿Están dispuestas las compañías farmacéuticas a entrar en acuerdos en fases tan tempranas?

JdV: Por lo que hemos visto la política varía según la empresa. La mayoría de las siete compañías farmacéuticas participantes gestionan programas de identificación y generación temprana y programas de innovación abierta. **El beneficio potencial para ellas es que conocen que en nuestra librería hay compuestos de calidad, ya porque los aportaron ellas mismas u otras compañías, ya porque las ha seleccionado el consorcio con un nivel de exigencia muy elevado.** Saben que los activos que obtengan de estos programas tienen una precalificación del programa ELF. Estamos en fases tempranas y se están produciendo las primeras discusiones para explotar los resultados, por lo que es difícil facilitar una estadística, pero hasta ahora todas están dispuestas a colaborar.

FB: ¿Podría describir algunas características de los compuestos incluidos en la librería? ¿Podría también decirnos donde se ubican las librerías y dónde se realizan los estudios de cribado masivo?

JdV: Es importante entender las diferencias entre las fuentes de compuestos. Por un lado están los que aportan las compañías que han sido seleccionadas específicamente desde el inicio. Deben tener diversidad para que no haya redundancias y, naturalmente, la calidad es importante. Por otro lado, los nuevos son muy diferentes de los compuestos que estaban inicialmente en la librería. Son más complejos, hay un mayor énfasis en la estructura tridimensional y son más diversos. Por tanto se dará acceso por un lado a una colección más convencional, y por otro a este nuevo espacio químico que no ha sido explorado anteriormente. **Estos compuestos, generalmente, no están disponibles comercialmente y, por tanto, habrá plena libertad de operación cuando se desarrollen y exploten comercialmente.**

La librería está ubicada en Newhouse (Escocia, Reino Unido). Los cribados se realizan en Oss (Países Bajos). Ambos son centros de última generación que antiguamente pertenecieron a Organon-MSD.

FB: ¿Cómo se evalúan los compuestos antes de incorporarlos a la librería y cuáles son los requisitos que deben cumplir en términos de calidad, novedad, pureza, etc.?

JdV: Siempre se hace una comprobación antes de liberar un compuesto. Si se crean estructuras imposibles de sintetizar no tiene sentido incluirlas. Solo facilitamos compuestos de alta calidad y valoramos mucho la novedad. Publicamos muchos artículos sobre el análisis de estos compuestos.

La ELF da acceso, por un lado, a una colección más convencional y, por otro, a una nueva química que no ha sido explorada anteriormente. Los grupos académicos aportarán compuestos novedosos que son muy diferentes de los que estaban inicialmente en la librería. Son más complejos, hay un mayor énfasis en la estructura tridimensional y son más diversos.

En cuanto a las dianas, valoramos su calidad científica, su novedad, la nueva química que se le asocia, la relevancia de la enfermedad, la viabilidad técnica del ensayo y la diversidad que aportan a nuestra cartera.

FB: ¿Qué pasa cuando un Proyecto lleva a la identificación de compuestos para una enfermedad específica? ¿Cómo se asignan y protegen los derechos de propiedad industrial (PI) y cómo se distribuyen entre el originador del compuesto y el grupo que propone un proyecto a la ELF?

JdV: Hemos negociado las condiciones por adelantado y todos los socios han dado su conformidad. El acuerdo es transparente y está publicado en nuestra página web.

Si una entidad realiza un cribado sobre una determinada diana y le hemos aportado hasta un máximo de cincuenta compuestos que actúan sobre esa diana, ésta tendrá un derecho exclusivo para la explotación directa de la entidad química que seleccione. **Este acuerdo permite que el resultado del estudio y la PI asociada se transfieran al dueño del programa de investigación solo para esa combinación. El acuerdo marco permite al propietario del programa de investigación patentar y optimizar compuestos químicos.** De hecho, hace un mes una universidad británica patentó la primera serie. A cambio imponemos un esquema de pagos por hitos, lo cual significa que, una vez que tienen éxito con una entidad química, tendrán que realizar un pago a la ELF. Además, tenemos una política muy clara de publicaciones para no poner en peligro el valor del programa.

FB: ¿Cuántos compuestos han llegado a fases más avanzadas de desarrollo?

JdV: Es demasiado pronto para aportar algo relevante desde un punto de vista estadístico porque solo llevamos dos años y medio. Puedo decir que algunos programas han avanzado a la etapa de '*lead optimization*'.[1]

[1] 'Lead optimization' tiene como objetivo sintetizar compuestos análogos que se emplearán en estudios in vivo con mayor potencia, menores efectos sobre proteínas que no son la diana, propiedades fisicoquímicas o metabólicas apropiadas para una farmacocinética.

FB: ¿Hay grupos académicos y empresas españolas que hayan contribuido con compuestos o proyectos?

JdV: Estamos focalizando nuestros esfuerzos en llegar a grupos académicos y PYMES. **En el lado de la biología nos complace anunciar que se ha firmado el primer acuerdo con el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra (Pamplona).** Creemos que hay ciencia excelente en España y estamos dispuestos a estudiar acuerdos de este tipo, pero todavía no están recurriendo suficientemente a nosotros. Hasta ahora, desafortunadamente, no nos han presentado ideas de librerías desde España.

FB: ¿Qué aspectos destacados le gustaría señalar ante las OPIs y los investigadores interesados en colaborar con la ELF?

JdV: Realmente es **una oportunidad única de descubrimiento temprano de fármacos, ya que traerán sus ideas a un laboratorio como la ELF donde se ejecutarán con profesionalidad y de forma gratuita gracias a la subvención, obteniendo a cambio compuestos de alta calidad y una investigación individual o en colaboración con otros socios.** Animamos a aprovecharla porque el programa se ha constituido para un período de cinco años y el tiempo pasa muy deprisa. Los grupos de biología encontrarán muchas ventajas, porque un cribado masivo y el posterior trabajo de seguimiento suponen una importante inversión para un programa de este tipo.

FB: ¿Cuáles son las perspectivas de la ELF?

JdV: Aunque nos hayan dado financiación para cinco años nuestra idea es continuar la actividad más allá de este plazo. Estamos trabajando en asegurar que este activo tenga continuidad para la comunidad científica europea. Para ello tenemos que acercarnos a los grupos académicos y las PYMES para ofrecerles que desarrollen sus proyectos con un alto nivel de profesionalidad. Naturalmente en una iniciativa de tal tamaño nos examinarán en función de los proyectos realizados, las redes creadas, los activos que hemos construido y el tamaño de la librería que ya estará completada, pero en el plazo de cinco años no se habrá podido cribar la librería completa frente a todas las dianas.