

El Programa OIDD, la plataforma de Innovación Abierta de Lilly

María Angeles Martínez-Grau

Resumen: El proceso de descubrimiento de fármacos evoluciona constantemente y las compañías han ido cambiando las estrategias colaborativas en investigación. La tendencia actual se centra en buscar la innovación externa y se han incrementado las interacciones entre los sectores académico y privado. Muchas empresas han implementado estrategias de Innovación Abierta para atraer el talento externo, compartir el conocimiento y articular sinergias que generen valor. En este ecosistema, el programa OIDD (Open Innovation Drug Discovery) de Lilly ofrece un amplio abanico de herramientas a los investigadores afiliados y ha tenido una excelente acogida global con 800 participantes y 53.000 compuestos probados.

Palabras clave: Innovación abierta, Colaboración, Descubrimiento de fármacos, Industria farmacéutica, Diversidad estructural.

Abstract: The drug discovery process is continuously evolving and pharmaceutical companies have changed the strategies for effective collaboration in research. The current trend is focused on external innovation and the interactions between academic and public sectors have been gradually increased. Many companies have implemented Open Innovation strategies to attract external talent, share knowledge and leverage synergies creating value. In this ecosystem, the Lilly OIDD (Open Innovation Drug Discovery) program offers a variety of engagement modes to the affiliated investigators and has had an excellent acceptance globally with 800 participants and 53.000 compounds tested.

Keywords: Open innovation, Collaboration, Drug discovery, Pharmaceutical industry, Chemical diversity.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el objetivo de las compañías farmacéuticas en el área de investigación se ha centrado en mejorar la eficiencia y la productividad de cara a afrontar los problemas de pérdida de patentes, y a reducir la complejidad del proceso y los costes.^[1] Teniendo en cuenta esta finalidad, el descubrimiento de fármacos está evolucionando constantemente, no solamente en los aspectos científicos y tecnológicos, sino también en las estrategias que las compañías definen para afrontar la investigación. Hace bastante tiempo que las empresas han abandonado el modelo de negocio FIPCO (Fully Integrated Pharmaceutical Company) donde los resultados se basaban únicamente en las ideas y el esfuerzo interno. La necesidad de reducir costes fijos produjo una transición de este mo-

delo cerrado hacia una estrategia de negocio más abierta, denominada FIPNET (Fully Integrated Pharmaceutical Network), donde cada compañía disponía de recursos flexibles para subcontratar determinadas competencias científicas en función de las necesidades.^[2]

En la actualidad, la capacidad de las empresas farmacéuticas sigue siendo grande pero no ilimitada. Aunque algunas de ellas aún mantienen la subcontratación de algunas funciones científicas a compañías externas, los modelos estratégicos se han extendido más allá de la colaboración entre empresas, expandiendo las posibilidades de negocio.

BUSCANDO LA INNOVACIÓN EXTERNA

La tendencia actual de todas las empresas se centra en potenciar la innovación interna y buscar e incorporar la innovación externa.^[3] Como respuesta a esta necesidad, desde hace unos años las compañías farmacéuticas se han abierto a relacionarse con instituciones públicas desarrollando diferentes modelos de colaboración basados en compartir el conocimiento.^[4] Esta nueva estrategia de compartir en lugar de competir se ha desplazado incluso a la colaboración entre empresas, y recientemente algunas compañías grandes han decidido aunar esfuerzos en áreas concretas, compartiendo resultados en busca de nuevos tratamientos que beneficien al paciente.



M. A. Martínez-Grau

Centro de Investigación Lilly
Departamento de Química Médica
Avda. de la Industria 30. 28108-Alcobendas (Madrid)
C-e: : amgrau@lilly.com

Recibido: 17/07/2017. Aceptado: 19/09/2017.

La mayoría de las compañías han desarrollado modelos de colaboración basados en el concepto de Innovación Abierta (Open Innovation) con objeto de identificar nuevas oportunidades en las fases tempranas de la investigación preclínica.^[5] En las fases iniciales de un proyecto hay que invertir una gran cantidad de esfuerzo y energía para identificar dianas farmacológicas nuevas, y moléculas activas que permitan validar la diana y avanzar el proyecto. Además, la complejidad de las dianas terapéuticas actuales hace necesario encontrar compuestos activos estructuralmente diferentes a las moléculas que en el pasado se han utilizado para validar las dianas clásicas.

EL PROGRAMA DE INNOVACIÓN ABIERTA DE LILLY (OIDD)

El denominador común de la Innovación Abierta es compartir el conocimiento y articular sinergias que generen valor a ambas partes. En este ecosistema, Lilly ha sido una de las primeras compañías que desarrolló globalmente el concepto de Innovación Abierta en la industria farmacéutica, abriendo un abanico de posibilidades de colaboración con universidades, centros de investigación y compañías pequeñas.^[6] Los comienzos de Lilly es este campo, en el año 2009, se basaron en ofrecer un panel de ensayos fenotípicos (PDD=Phenotypic Drug Discovery), para que los investigadores externos probaran sus compuestos en sistemas celulares donde se mide la producción de una proteína de interés.^[7] Debido a la buena acogida del programa, en 2011 el screening se extendió a ensayos basados en dianas terapéuticas (TDD=Target-based Drug Discovery).^[8] La evaluación de las necesidades de los investigadores externos considerando las capacidades que Lilly podía compartir ha llevado finalmente al programa actual de OIDD (Open Innovation Drug Discovery)^[9] basado en las siguientes herramientas:

- Acceso sin coste a un panel de ensayos internos en las áreas de Diabetes, Oncología, Inmunología, Dolor y Neurodegeneración.^[10]
- Acceso sin coste a ensayos de Elanco, la división animal de Lilly, con el objetivo de evaluar la actividad de los compuestos como antiparasitarios.
- Acceso sin coste a un panel de ensayos dirigidos a varias enfermedades del tercer mundo, en colaboración con instituciones líderes en el área: IDRI (Infectious Disease Research Institute, Seattle), MMV (Medicines for Malaria Venture, Suiza) y TCOLF (Tres Cantos Open Lab Foundation, Madrid).^[11]
- Herramientas computacionales preparadas para diseñar y priorizar compuestos con propiedades físico-químicas adecuadas.^[12]
- Oportunidad de preparar librerías pequeñas de compuestos de manera remota en el ASL (Automated Synthesis Lab).^[13]
- Posibilidad de vender muestras pequeñas de compuestos seleccionados por un algoritmo que analiza

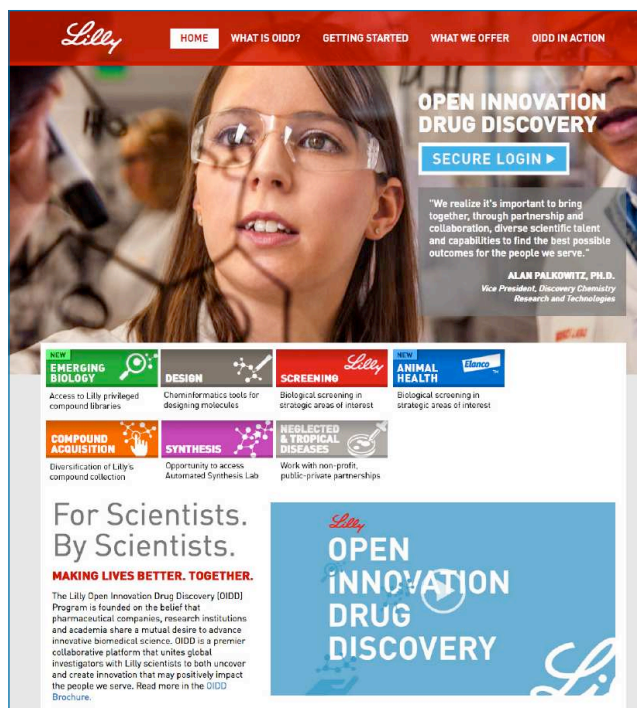


Figura 1. Página web de OIDD (<https://openinnovation.lilly.com>)

la disimilitud con respecto a nuestra colección interna, con objeto de aumentar la diversidad estructural de la colección de compuestos.^[14]

El acceso al programa se establece a través de un acuerdo universal, que está disponible en la página web (Figura 1).^[15] El acuerdo protege las contribuciones intelectuales de la institución externa, otorgando a Lilly el primer derecho de negociación en el caso de que se obtengan resultados interesantes. En el acuerdo, además, se define al Representante de la institución y al Coordinador de la afiliación. Una vez se ha firmado el acuerdo, la institución recibe un código de afiliación y cualquier investigador puede crear una cuenta de usuario utilizando tal código.

PANEL DE ENSAYOS BIOLÓGICOS

La mayoría de los investigadores que sintetizan compuestos orgánicos como parte de su trabajo no tienen oportunidades de evaluar su actividad biológica. Aunque los investigadores en química médica tienen acceso a probar los compuestos en sus áreas de trabajo, OIDD incorpora oportunidades de evaluar el perfil farmacológico en áreas adicionales, abriendo la posibilidad de iniciar proyectos nuevos. El proceso que siguen los compuestos en la fase de screening es el mismo independientemente del tipo de ensayo o de la compañía que los patrocina.

El diagrama de flujo del proceso de screening de compuestos se recoge en la Figura 2. Una vez que el investiga-

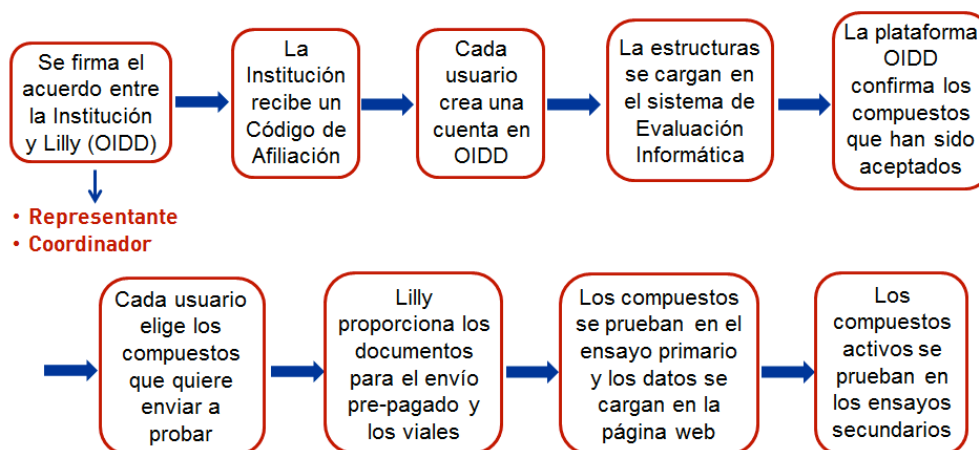


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de screening en OIDD

dor ha creado una cuenta de usuario, puede empezar a cargar las estructuras de los compuestos que quiere enviar a probar. El sistema de evaluación informática convierte las estructuras en descriptores moleculares, haciéndolas invisibles a cualquier empleado de la compañía. De esta forma, los investigadores externos pueden estar seguros de que la protección intelectual de todos sus compuestos está garantizada. Cuando el sistema informático recibe las estructuras, analiza sus propiedades físico-químicas, los grupos funcionales presentes, y la similitud con los compuestos de nuestra colección interna y con las bases de datos comerciales. Como resultado de ese análisis, el investigador recibe un mensaje que confirma o rechaza la estructura. Aunque en principio se aceptan fragmentos, moléculas pequeñas, productos naturales y péptidos pequeños, los compuestos comerciales y los que poseen grupos funcionales reactivos o metales se rechazan. El investigador tiene que confirmar que quiere enviar las moléculas aceptadas, y Lilly le proporciona los correspondientes viales con los documentos para el envío prepagado. Los compuestos se prueban en una serie de ensayos primarios, y los activos se mandan a los correspondientes ensayos secundarios, celulares o funcionales, que confirman la actividad. Una vez se han probado los compuestos, los datos se cargan en la web de OIDD y cada investigador tiene acceso a ver y a exportar sus datos. La web de OIDD es una plataforma segura y los datos están encriptados para proteger la integridad de los contenidos y la confidencialidad.

Cuando se completa la evaluación de los compuestos, si los datos son interesantes Lilly se pone en contacto con el investigador para iniciar un proceso de colaboración. Las colaboraciones pueden tener diferentes formatos, en función de los datos obtenidos y los intereses del investigador externo y la institución a la que pertenece. En cualquier caso, Lilly otorga al investigador la posesión de los datos, de manera que le da acceso a poder publicarlos si alguna de las dos partes no tiene interés en establecer la colaboración.

BIOLOGÍA EMERGENTE: BIC CASSETTE

Todas las vías de colaboración anteriores se basan en interacciones con investigadores en el área de química. Sin embargo, los farmacólogos se aproximaban a nosotros solicitando herramientas farmacológicas para validar sus hipótesis de trabajo en dianas terapéuticas nuevas. Teniendo en cuenta este interés, y con el objetivo de identificar nuevas aproximaciones terapéuticas en las áreas de interés de Lilly, a partir de este año ofrecemos el BIC (Biology Interrogation Compounds) cassette, con dos juegos de 20.800 o 4.160 compuestos, a entidades con capacidad de screening en dianas terapéuticas de interés común.^[16]

El BIC cassette está formado por compuestos de Lilly y se ha seleccionado con el objetivo de maximizar la diversidad estructural sin incluir estructuras comerciales. Los centros interesados tienen que presentar una propuesta que se valora en función del interés por la diana farmacológica. Una vez discutido el plan de trabajo y la logística, Lilly proporciona las placas con los compuestos listos para probar. Cuando se completa la evaluación biológica, Lilly comparte como máximo el 2% de las estructuras activas y en función del interés de ambas partes, se evalúa la oportunidad de iniciar una colaboración.

RESULTADOS

El programa OIDD ha tenido muy buena acogida global. En la actualidad el número de instituciones afiliadas supera las 460 con cerca de 800 usuarios de 32 países. El mayor número de afiliaciones globales corresponde a universidades (71%), seguido de pequeñas empresas (19%) y centros de investigación (10%). Hasta la fecha se han probado unos 53.000 compuestos y mensualmente llegan una media de 500 compuestos nuevos, que van incrementando la colección. España es el país de Europa con más afiliaciones, debido a la presencia de nuestro centro de investigación en

Alcobendas. Tenemos 33 instituciones afiliadas, y de ellas 20 son universidades, 8 son centros de investigación y 3 son pequeñas empresas. El número de usuarios asciende a 93, con unos 2.800 compuestos probados.

En cuanto al BIC Cassette, 25 universidades y centros de investigación con capacidad de screening están colaborando con Lilly en la identificación de activos para dianas terapéuticas nuevas. En España de momento hay dos instituciones probando el BIC Cassette.

La mayoría de los colaboradores envían 4-5 mg, que se disuelven y almacenan en frío. Las muestras se prueban en los ensayos actuales y en los que se implementen en el futuro, siempre y cuando quede compuesto en disolución y se mantenga el acuerdo de colaboración con la institución. Se han publicado recientemente diferentes tipos de métricas sobre el programa.^[17] Desde el comienzo, OIDD ha generado 1.8 millones de datos con un porcentaje de activos confirmados del 4% entre todos los proyectos. Como resultado de esta actividad, hasta el momento se han completado 33 colaboraciones, y otras 32 se mantienen todavía abiertas. Las 65 colaboraciones establecidas nos indican que un 8% de los investigadores que han participado en el programa OIDD han tenido ocasión de iniciar algún tipo de colaboración con Lilly. Dos de estas colaboraciones han avanzado hasta el punto de probar los compuestos en ensayos animales y una de ellas estuvo a punto de alcanzar el nivel de declarar un candidato clínico.

CONTACTA CON NOSOTROS

Para obtener más información sobre el programa OIDD, por favor consulta nuestra página web (<https://openinnovation.lilly.com/dd/>). Encontrarás información sobre el proceso de afiliación, el acuerdo universal de colaboración, la logística del programa, los distintos modos de participar, y una lista de publicaciones generadas con los datos obtenidos de OIDD, entre otras cosas. También puedes contactar directamente con el correo electrónico asociado (openinnovation@lilly.com) y trasladarnos tus preguntas.

Muchas universidades y centros de investigación españoles ya han establecido el acuerdo con OIDD. Si quieres empezar a participar y no sabes si tu institución ya está afiliada, por favor escríbeme a amgrau@lilly.com.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. Alan Palkowitz por su visión estratégica, al Dr. Tim Grese por dirigir el programa, a la Dra. Marta Piñeiro-Núñez por liderar el proyecto, a Dan Koch por proporcionar los datos métricos, y al equipo de OIDD por la implementación del programa y el trabajo diario. También quiero dar las gracias muy especialmente a todas

las universidades, centros de investigación y empresas pequeñas que han confiado en nosotros, y a todos los investigadores que nos envían regularmente compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 203-214; b) Y. L. Bennani, *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 779-792.
- [2] a) D. E. Clark, *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 62-70; b) S. Subramaniam, S. Dugar, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1055-1058; c) P. K. Owens, E. Raddad, J. W. Miller, J. R. Stille, K. G. Olovich, N. V. Smith, R. S. Jones, J. C. Scherer, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 17-28.
- [3] E. F. Schmid, D. A. Smith, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 1031-1039.
- [4] a) C. J. Tralau-Stewart, C. A. Wyatt, D. E. Kleyn, A. Ayad, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 95-101; b) R. Wellenreuther, D. Keppler, D. Mumberg, K. Ziegelbauer, M. Lessl, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1242-1248.
- [5] a) J. Hunter, S. Stephens, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 87-88; b) I. Khanna, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1088-1102; c) A. Schuhmacher, P.-G. Germann, H. Trill, O. Gassmann, *Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 1133-1137; d) T. Melese, S. M. Lin, J. L. Chang, N. H. Cohen, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 502-507; e) M. Reichman, P. B. Simpson, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 779-788.
- [6] N. Nilsson, J. Felding, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 1853-1859.
- [7] J. A. Lee, S. C. Hu, F. S. Willard, K. L. Cox, R. J. S. Galvin, R. B. Peery, S. E. Oliver, J. Oler, T. D. Meredith, S. A. Heidler, W. H. Gough, S. Husain, A. D. Palkowitz, C. M. Moxham, *J. Biomol. Screen.* **2011**, *16*, 588-602.
- [8] J. A. Lee, E. L. Berg, *J. Biomol. Screen.* **2013**, *18*, 1143-1155.
- [9] M. Alvim-Gaston, T. Grese, A. Mahoui, A. D. Palkowitz, M. Pineiro-Nunez, I. Watson, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 294-303.
- [10] OIDD Website, OIDD Screening, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/screening.html>
- [11] OIDD Website, Neglected and Tropical Diseases, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/neglected-and-tropical-diseases.html>
- [12] OIDD Website, OIDD Design, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/design.html>
- [13] OIDD Website, OIDD Synthesis, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/synthesis.html>
- [14] OIDD Website, Compound Acquisition, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/compound-acquisition.html>
- [15] OIDD Website, Program Agreement, <https://openinnovation.lilly.com/dd/getting-started/program-agreements.html>
- [16] OIDD Website, Emerging Biology, <https://openinnovation.lilly.com/dd/what-we-offer/emerging-biology.html>
- [17] G. P. Carroll, S. Srivastava, A. S. Volini, M. M. Piñeiro-Núñez, T. Vetman, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 776-785.