PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA ADJUDICACIÓN DEL CONTRATO DE SERVICIO DE DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE COMPUESTOS FARMACÉUTICOS MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO

1. OBJETO DEL CONTRATO

El presente pliego tiene por objeto definir la prestación de los servicios de: optimización de compuestos químicos mediante química medicinal y cribado por termoféresis a microescala a partir de una serie de compuestos químicos existentes identificados por evaluación computacional.

La necesidad a satisfacer mediante esta licitación es la de mejorar la afinidad de moléculas pequeñas ya existentes con el objetivo de desarrollar inhibidores de actividad enzimática con fines terapéuticos, en aras a desarrollar la actividad investigadora llevada a cabo en el *Cancer Inmunology and Inmunotherapy Lab* de CIC bioGUNE.

División en lotes:

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 99.3 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, en este caso, el contrato se licita en un lote único dada la necesidad de un desarrollo coordinado del servicio previsto en el contrato, el cual podría verse imposibilitado por una pluralidad de contratistas diferentes.

Expediente Nº: BG_2021-05-SERV. **Servicios de desarrollo y optimización de compuestos farmacéuticos**

El presente Pliego tiene por objeto determinar las características técnicas que ha de reunir el servicio objeto del contrato y que, en consecuencia, deberá suministrarse conforme al mismo y a lo dispuesto en el Pliego de Cláusulas Administrativas Particulares.

No obstante, se admitirá la presentación de ofertas que presenten características técnicas que difieran de las reseñadas, siempre que resulten equivalentes a las recogidas en este pliego y garanticen, al menos, el mismo nivel de prestaciones y calidad de servicio.

La valoración de cada oferta, y su justificación, corresponderá al equipo técnico al que el órgano de contratación haya encargado la misma.

2. TRABAJOS A REALIZAR

Con el fin de optimizar la unión a su diana de moléculas pequeñas inhibidoras de actividad ya existentes, se solicitan los trabajos que se describen a continuación:

- **Química medicinal** (diseño y síntesis de compuestos químicos análogos a los existentes): En un trabajo computacional llevado a cabo anteriormente y con el objetivo de desarrollar nuevos inhibidores enzimáticos con fines terapéuticos, el laboratorio de inmunología e inmunoterapia del cáncer ha identificado siete compuestos químicos que se unen débilmente a una diana de interés. Posteriormente, los compuestos identificados por computación se sintetizaron y testaron mediante un cribado basado en la técnica de termoféresis a microescala (MST), determinando los valores de KD de unión de cada compuesto a su diana, resultando en un rango de Kd entre 175-423 µM. Esta afinidad requiere ser mejorada mediante química medicinal para permitir el desarrollo de compuestos con características superiores.

  Los compuestos químicos identificados se han dividido en tres series en función de sus características químicas, aunque hay un solapamiento sustancial entre las estructuras de las tres series. Predecimos que todos los compuestos se unen al sitio de unión de importantes cofactores de la diana enzimática, aunque parece haber una diferencia en la orientación de la unión de los grupos ácidos en las series 1 y 2 frente a la serie 3. La estrategia de química medicinal que requerimos para desarrollar los compuestos químicos existentes tendría como objetivo mejorar la KD, a través de una quelación más fuerte al centro metálico presente en el bolsillo enzimático de la diana. Esta estrategia se completará con el diseño racional de nuevos análogos con mayor afinidad a partir de las coordenadas obtenidas mediante cristalografía de la estructura tridimensional existente de alguno de los compuestos unidos a la diana.

  El servicio se centrará en la preparación de una serie de análogos basados en los seis compuestos principales existentes, con el fin de establecer la relación entre estructura y actividad **(SAR)** y así mejorar la potencia de unión a la diana y determinar si los compuestos pueden progresar a la siguiente fase de desarrollo (**hit-to-lead**).

  La evaluación computacional de los compuestos análogos de las series 1 y 2 sugieren que existe una interacción de los compuestos con el ión hierro presente en el sitio catalítico de la enzima diana. Esta interacción probablemente se da a través de los grupos de nitrógeno presentes en los anillos de tiazol o triazol y el oxígeno del grupo carbonilo presente en el carbamato o la amida, coordinándose con el metal. Esta interacción se considera crucial para aumentar la potencia, por lo que se requieren realizar varias estrategias de química medicinal para optimizar la coordinación, que incluyen: la investigación y modificación de la distancia entre los átomos de coordinación, la introducción de heterociclos alternativos y sus regioisómeros, la modificación del grupo carbonilo con otros motivos de coordinación de oxígeno y la preparación de compuestos combinados entre las dos series.

  En cuanto a la serie 3 de compuestos ya existentes, se realizará su modificación mediante química medicinal enfocándose en los motivos de unión al metal (ej: sulfonamidas y derivados de beta-aminoacidos). Debido a que la serie 3 de compuestos presenta una orientación de unión a la diana diferente a la de las series 1 y 2, también se requiere modificar la serie 3 utilizando grupos alternativos al carboxilato, en concreto mediante una pequeña librería de grupos capaces de unirse a metales, como ha sido previamente publicado (REF 1). Estos grupos fueron diseñados para reemplazar al grupo carboxilato terminal y por tanto son aplicables a la serie 3.

  (A Bioinorganic Approach to Fragment-Based Drug Discovery Targeting Metalloenzymes, Seth M. Cohan, *Acc. Chem. Res*. **2017**, 50, 2007-2016)

- **Cribado de los análogos desarrollados mediante química medicinal por termoféresis a microescala**. Se determinarán las afinidades de unión de los compuestos desarrollados por química medicinal sobre las 3 series existentes, empleando métodos analíticos estándar como espectrometría de masas y cromatografía líquida para comprobar que la pureza de cada compuesto es adecuada para el cribado (pureza mínima 85%). El cribado se realizará mediante termoféresis a microescala para cada uno de los compuestos así desarrollados. Se entregarán los datos del efecto de la unión de cada compuesto en la proteína diana recombinante (termoféresis a microescala), el valor de Kd y las correspondientes gráficas dosis-respuesta cuando sea relevante.

A fin de alcanzar estos objetivos, se requirará de un equipo de trabajo sólido y con experiencia en biología estructural, química medicinal, interacción proteína-proteína y biología molecular.

Para la valoración del servicio, el licitador deberá incluir en su oferta técnica el tiempo de dedicación del personal adscrito al contrato.

3. CALENDARIO DE TRABAJO

Se establecen los siguientes plazos máximos de ejecución para la realización de cada trabajo:

Tareas programadas	Mes											
	1		2		3		4		5		6	
Química medicinal (medicinal chemistry)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 rondas termoféresis a microescala (2 rounds MST)					-	-					-	-

4. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO Y EQUIPO DE TRABAJO. CONDICIONES DEL SERVICIO

El adjudicatario deberá tener a su disposición todo el personal y medios materiales necesarios para el cumplimiento de las obligaciones del contrato objeto de licitación. Es decir, ha de tener personal cualificado, con conocimiento suficiente en los todos los aspectos del contrato y para asumir cualquier eventualidad o emergencia que pudiera acaecer, disponiendo de todos los medios necesarios para ejecutar los trabajos contratados.

Por su parte, CIC bioGUNE establecerá los medios de control que estime convenientes para constatar el total y correcto cumplimiento de la prestación por parte del adjudicatario.

La prestación será ejecutada con calidad, rigor y eficacia y con absoluto cumplimiento de todas las disposiciones legales, reglamentarias, normas y especificaciones en vigor que, de forma directa o indirecta, regulan la misma.

El contratista responderá, en su calidad de patrono, del personal adscrito al contrato, debiendo cumplir, bajo su exclusiva responsabilidad, las disposiciones vigentes o que se dicten en un futuro en materia laboral, Seguridad Social, Seguridad y Salud y fiscal, quedando CIC bioGUNE exento de cualquier responsabilidad que pudiera derivarse como consecuencia del incumplimiento por parte del contratista de las obligaciones anteriormente indicadas, ya sea la prestación objeto del contrato ejecutada por personal que dependa exclusivamente del contratista o personal subcontratado.

Serán por cuenta del contratista todos los gastos necesarios para el cumplimiento del contrato, así como las indemnizaciones que correspondan por los daños o perjuicios que puedan ocasionarse con motivo del cumplimiento del contrato.

Durante la vigencia del contrato, el contratista queda obligado a presentar, previo requerimiento de CIC bioGUNE, cuanta documentación se solicite y que acredite el cumplimiento de las obligaciones de este contrato.

5. PROPUESTA DEL LICITADOR

El licitador expondrá claramente en su propuesta las características y las actuaciones a llevar a cabo (personal asignado, material empleado, tiempo de entrega, metodología de trabajo, transporte de compuestos, entrega de resultados, infomes, etc.).

Los licitadores deberán presentar la oferta por la totalidad del servicio, pero desglosarán en la misma cada uno de los trabajos que la componen, con especificación de plazos de entrega.