

# EUROPEAN-OPENSREEN

Ana Martínez<sup>1</sup>, Olga Genilloud<sup>2</sup>, M Jesús Vicent<sup>3</sup>,  
José Manuel Brea<sup>4</sup>, Carmen Gil<sup>1</sup>, M Mar Orzaez<sup>3</sup>, M Isabel Loza<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)-CSIC, Madrid.

<sup>2</sup> Fundación Medina, Granada.

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.

<sup>4</sup> Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela.

EU-OPENSREEN (EU-OS) es un consorcio europeo de infraestructuras de investigación (ERIC) para la búsqueda de sustancias biológicamente activas y nuevos fármacos.

Fundada en abril de 2018 por siete países (Alemania, Finlandia, Lituania, Noruega, República Checa, Polonia y España), actualmente cuenta también con la incorporación de Dinamarca y Portugal (Figura 1A). Las oficinas centrales, desde donde se gestiona este ERIC así como las librerías de compuestos químicos propios, se encuentran localizadas en el campus universitario Berlín-Buch (Alemania).

El objetivo de EU-OS es dar soporte a cualquier proyecto de investigación en el descubrimiento temprano de fármacos o química biológica, ofreciendo a los investigadores europeos y de otras partes del mundo acceso abierto a una gama excepcionalmente amplia de tecnologías y herramientas avanzadas para la evaluación biológica sistemática de moléculas pequeñas con utilidad en el área de la salud o agrícola, preferentemente (Figura 1B). Las diferentes tareas que pueden llevar a cabo los laboratorios asociados a EU-OS incluyen la adaptación del ensayo biológico a placas multipocillo, el cribado de alto rendimiento y la optimización química de los compuestos identificados. Todas las estructuras químicas de los compuestos y los datos del cribado biológico primario se almacenan en la base de datos europea de química biológica (ECBD) de acceso abierto a toda la comunidad científica.

EU-OPENSREEN cuenta con colecciones de moléculas pequeñas únicas que permiten explorar el espacio químico diverso en los diferentes ensayos biológicos que, propuestos por los diferentes usuarios, utilizan la única infraestructura de química biológica de acceso abierto de Europa. La librería de compuestos químicos principal, ECBL (European Chemical Biology Library), consta de alrededor de 100.000 compuestos, estructuralmente diversos, diseñados y seleccionados por cinco grupos académicos de química computacional. Además, se cuenta con otra colección de entidades químicas (EACL), actualmente en expansión,

donde se van añadiendo un número creciente de compuestos donados por diferentes grupos académicos europeos. Las librerías de compuestos disponibles en EU-OPENSREEN son las siguientes:

## 1. *European Chemical Biology Library (ECBL)*

Librería basada en diversidad

- 96.096 compuestos con diversidad estructural muy alta.
- Promedio de PM=350 g/mol.
- Solo un 0.0005% de PAINS.

## 2. *Librería piloto*

- 2.464 compuestos bioactivos frente a 1039 dianas terapéuticas diferentes.
- Contiene 654 fármacos aprobados y 368 compuestos altamente selectivos.

## 3. *European Academic Compound Library (EACL)*

Compuestos nuevos donados por químicos de todo el mundo.

- En construcción desde 2020. Primera edición de trabajo en 2022.
- Objetivo: llegar a 40.000 compuestos.
- Acceso regulado y confidencial (por ej, con MTA).
- La protección intelectual está con el químico.
- Embargo de resultados durante tres años.

## 4. *Fragment library (FBLD)* Colección de fragmentos de bajo y ultra-bajo pero molecular.

- 968 fragmentos con HAC > 8 en DMSO-d<sub>6</sub>.
- 88 compuestos denominados "minifrag" con HAC < 8 en DMSO-d<sub>6</sub>.

Los laboratorios asociados a EU-OPENSREEN son líderes en Europa en el campo de la química biológica y descubrimiento temprano de fármacos. La selección de estos laboratorios sigue un procedimiento riguroso en tres pasos, que garantiza la excelencia y capacidades técnicas para los proyectos de investigación de los usuarios de esta infraestructura de investigación (RI). Los sitios asociados de EU-OS son designados inicialmente por los ministerios de sus respectivos países y posteriormente son evaluados científicamente por un panel de expertos independiente de alto nivel en el



**Figura 1**

A) Países constituyentes del ERIC EU-OPENSREEN. B) Esquema de organización de la infraestructura de investigación EUOPENSREEN.

campo. El proceso de revisión se centra en la excelencia científica de la institución anfitriona y la del equipo evaluado; las capacidades técnicas de la instrumentación disponible e instalada en esos laboratorios, los recursos disponibles, la experiencia en ejecución de proyectos; la sostenibilidad del laboratorio asociado a largo plazo (> 5 años); y la alineación con la misión EU-OS para proporcionar servicios de química biológica de acceso abierto a los usuarios con el compromiso de publicación de los resultados del cribado en la base de datos de química biológica (ECBD).

Hay tres tipos de laboratorios asociados a EU-OS:

### LABORATORIOS DE ADAPTACIÓN DEL ENSAYO BIOLÓGICO

Estos grupos, en estrecha colaboración con los usuarios, adaptan los protocolos del laboratorio usuario al formato de cribado de alto rendimiento (HTS), optimizando el rendimiento del ensayo en condiciones de cribado automatizadas o semiautomatizadas. Por lo general, los ensayos validados en estos laboratorios, se transfieren posteriormente a los laboratorios de cribado de altas capacidades, donde se lleva a cabo la evaluación biológica de las librerías de compuestos químicos.

Los laboratorios donde se adapta el ensayo también pueden realizar el cribado de compuestos en pequeña/media escala, siendo elegibles para recibir copias de la colección piloto de EU-OS a efectos de validación del rendimiento funcional de los ensayos y la obtención de datos preliminares que respalden los cribados HTS.

### LABORATORIOS DE CRIBADO BIOLÓGICO

Estos laboratorios ofrecen a los usuarios la posibilidad de la evaluación biológica a gran escala o HTS (> 100.000 compuestos) de la ECBL en una amplia gama de formatos que incluyen evaluaciones bioquímicas, basadas en células,

y también en organismos modelo. Además, hay laboratorios de cribado biológico especializados que aumentan la tecnología de los centros de HTS como, por ejemplo, capacidades BSL-3, radiactividad, etc. Todos estos laboratorios de cribado cumplen los protocolos de trabajo normalizado definidos y controlados por EU-OS.

### LABORATORIOS DE QUÍMICA MÉDICA

A continuación del cribado y la identificación de hits, la optimización del *Hit-to-lead* y *Lead-to-candidate* es llevada a cabo en los laboratorios asociados

a EU-OS de química médica. Estos laboratorios tienen un historial que demuestra su experiencia en química biológica y/o química médica. Las capacidades incluyen el diseño y síntesis de nuevas moléculas, determinación de las relaciones estructura-actividad (SAR), y el análisis y confirmación estructural, entre otros.

Los proyectos de química médica se realizan en estrecha colaboración con el grupo de cribado biológico implicado en la selección de los primeros hits. España, como país anfitrión de EU-OS, aloja cuatro laboratorios asociados a EU-OS: tres de cribado biológico (USC <https://www.usc.es/cimus/es/investigacion/grupos-de-investigacion/pharmacology-applied-drug-discovery>, Fundación MEDINA <https://www.medinadiscovery.com/es/> y CIPF <https://www.cipf.es/science/investigacion/terapias-avanzadas/polimeros-terapeuticos?lang=es>) y uno de química médica (CIB-CSIC <https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biologia-estructural-y-quimica/quimica-medica-y-biologica-traslacional>).

En resumen, y basado en la excelencia científica, EU-OPENSREEN fortalece la innovación y la competitividad del Espacio Europeo de Investigación abordando algunos de los grandes desafíos sociales, proporcionando recursos sin precedentes a los científicos para estudiar procesos biológicos y explorar los secretos de la vida. ■

### PARA LEER MÁS

- A Silvestri, F Vicente, MJ Vicent, B Stechmann, W Fecke. "Academic collaborative models fostering the translation of physiological in vitro systems from basic research into drug Discovery". *Drug Discov Today*. 26 (2021) 1369-81.
- P Brennecke, D Rasina, O Aubi, K Herzog, J Landskron, et al. "EU-OPENSREEN: A Novel Collaborative Approach to Facilitate Chemical Biology". *SLAS Discov*. 24 (2019) 398-413.