



LÍNEA 1, EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y PROYECTOS COMPETITIVOS VIVOS

Nuevas moléculas con aplicabilidad biológica, estudios de farmacología básica y clínica

Esta línea estudia las distintas etapas del desarrollo de un fármaco, desde su estadio inicial de diseño y síntesis o aislamiento desde una planta medicinal, hasta su evaluación farmacológica *in vitro* y en modelos animales. Si algún compuesto supera los criterios de perfil farmacológico pasaría a desarrollo clínico.

Las primeras etapas de esta línea implican: i) la química médica experimental y computacional como apoyo al diseño de las nuevas moléculas. Todas ellas serán sintetizadas, caracterizadas estructuralmente; ii) la química extractiva y elucidación estructural de moléculas de origen natural. De la amplia gama de dianas biológicas relacionadas con graves enfermedades humanas se han seleccionado procesos tumorales, enfermedades tropicales, con especial énfasis en Leishmaniasis y Chagas, Diabetes mellitus, Enfermedad de Alzheimer, entre otras. En todos los casos, con un enfoque especial en el estudio de su mecanismo de acción; iii) Síntesis, modificación y caracterización de péptidos con potencial terapéutico.

En una segunda etapa se abordan estudios de farmacología. Esta se centra en el conocimiento del fármaco, del destino que sufre en el organismo y de su mecanismo de acción, en el que se basan sus propiedades terapéuticas y reacciones adversas. Abarca todos los aspectos relacionados con el estudio del fármaco desde el nivel preclínico, en modelos experimentales, hasta el análisis de la realidad del paciente que recibe un tratamiento farmacológico.

Actualmente, dentro de esta etapa se estudia:

- **Perfil biológico preliminar *in vitro*.** Los compuestos sintetizados tienen como dianas biológicas procesos tumorales, Chagas y Leishmaniasis. Además de los estudios de citotoxicidad en líneas tumorales y no tumorales, entre los mecanismos de acción estudiados en cáncer se encuentran apoptosis, alteraciones en las distintas fases del ciclo celular, procesos de estrés oxidativo así como la modulación de la ruta de las quinasas. En relación con las enfermedades tropicales se proponen como dianas más relevantes enzimas implicadas en procesos de óxido-reducción como la tripanotión reductasa, la superóxido dismutasa o la cruzipaina.
- **Bioscreening de principios activos de origen natural.** Tomando como punto de partida los conocimientos etnofarmacológicos de plantas medicinales, se realizan proyectos en los que se comprueban las acciones farmacológicas atribuidas por el saber tradicional a todo tipo de productos naturales, los cuales se han usado o se usan en la actualidad. Para ello, se emplean procesos de química extractiva y elucidación estructural guiados por bioensayos, generalmente enfocados a procesos tumorales, oxidativos, degeneraciones neuronales, e inhibiciones de enzimas directamente implicadas en diversas patologías (acetilcolinesterasa - enfermedad del Alzheimer, glucosidasa - Diabetes mellitus, lipasa - procesos digestivos, etc.). Este tipo de investigación contribuye a enriquecer el arsenal terapéutico disponible, permitiendo el descubrimiento de nuevos fármacos de origen natural y además puede servir de modelos químicos para la síntesis o hemisíntesis de otros fármacos activos.
- **Neurofarmacología.** Se estudia el papel de la glía en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, considerando aspectos moleculares implicados en la memoria. Se llevan a cabo proyectos dirigidos a caracterizar posibles dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se está



estudiado el papel de factores de riesgo ambientales, como estrés o insulino-resistencia, en los mecanismos etiopatogénicos del Alzheimer. Asimismo, se estudian mecanismos moleculares implicados en la neuroprotección y el papel que juegan las células de la glía, astrocitos y microglía, en el desarrollo de esta enfermedad. Otro campo relevante es la búsqueda de marcadores moleculares de la depresión mayor y de la respuesta antidepressiva. Se estudia la interacción entre cerebro y sistema inmune en la depresión mayor, tratando de identificar mecanismos epigenéticos ligados a la neuroplasticidad y a la inflamación periférica. Además de modelos experimentales también se utilizan muestras in vivo y ex vivo de pacientes.

INSTITUCIONES Y PROFESORES EXTRANJEROS QUE COLABORAN CON LOS PROFESORES QUE DESARROLLAN ESTA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN (listado actualizado para el periodo 2020-2024)

- Calgary University (Canadá). *Dr. T. G. Back*
- CENMA, Institut d'Estudis Andorrans (Andorra). *Dr. Benjamin Komac*
- Centre de Recherche Jean Pierre Auberte-INSRM-UMR-S-1172 (Francia). *Dr Luc Buée*
- Columbia University (EEUU). *Dra. Christine Ann Denny*
- High-throughput crystallisation laboratory (Francia), Dra. Nuria Cirauqui
- Institut für Experimentelle Endokrinologie, Berlín (Alemania). *Dr. Lutz Schomburg*
- Jagiellonian University Medical College, Cracovia (Polonia), *Dra. Jadwiga Handzlik*
- Karolinska Institutet (Suecia). *Dr. Eric Westman, Dra. Silvia Maioli, Dr. Aristi Fernandes*
- Kyoto Prefectural University (Japón). *Dr. Takayoshi Suzuki*
- London School of Hygiene and Tropical Medicine (Reino Unido). *Dr. John M. Kelly y Dr. Francisco Olmo*
- Max Planck Institute for Metabolism Research (Alemania). *Dr. Jens C. Brüning*
- Moderna Therapeutics (EEUU). *Dr. Lin Guey*
- NILU-Norwegian Institute for Air Research (Noruega). *Dra. Maria Dusinska*
- Porto University. *Dr. Bruno Sarmento*
- Penn State University (EEUU). *Dr. Arun Kumar Sharma*
- Saarland University, Saarbruecken, (Alemania). *Dr. Claus Jacob, Dr. José David Gómez Mantilla*
- Slovak Academy of Science (Eslovaquia). *Dr. Jan Sedlak*
- Universidad Austral (Argentina). *Dr. Martin Dade*
- Universidad de Leeds (Reino Unido). *Dr. Andrew Kirby*
- Universidad de Modena y Reggio Emilia (Italia). *Dra. Eleonora Maretti*
- Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil). *Dra. Nuria Cirauqui*
- Università Degli Studi di Firenze (Italia). *Dr. Claudiu T. Supuran.*
- Università del Piemonte Orientale (Italia). *Dr. Mauro Ravera, Dra. Elisabetta Gabano*
- Université de Bordeaux (Francia). *Dr. Etienne Herzog*
- University of California, San Diego (EEUU). *Dr. Jair Lage De Siqueira-Neto*
- University of Minnesota (EEUU). *Dr. Alfonso Araque*
- University of Szeged (Hungría), *Dra. Gabriela Spengler*
- University of Victoria (Canada). *Dra. Marie-Ève Tremblay*