

# MEMORIA CIENTÍFICA

AÑO 2020

Instituto de Química Médica (IQM-CSIC)



# Índice

<b>Presentación</b>	4
<b>Organigrama</b>	5
<b>Personal</b>	6
<b>Grupos de Investigación</b>	8
Grupo de Antiparasitarios	9
Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide	12
Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular	16
Grupo de Neurofármacos	19
Grupo de Nucleósidos y análogos	23
Grupo de Peptidomiméticos	30
Grupo de Química Biomédica	34
Grupo de Química Teórica	36
Grupo de Termoquímica Terapéutica	38
<b>Servicios Científicos-Técnicos</b>	42
Servicio de Análisis Instrumental	43
Servicio de Interacciones Biofísicas	44
<b>Publicaciones Científicas</b>	46
<b>Formación</b>	54
Tesis doctorales	55
Trabajos de Fin de Máster (TFM)	57
Trabajos de Fin de Grado (TFG)	58
Otros Trabajos dirigidos	58
Cursos y Másteres impartidos	59
<b>Cultura Científica y divulgación</b>	60
Actividades de divulgación	61
Conferencias y coloquios	61
Ciclos de conferencias y seminarios	62
<b>Congresos</b>	63

# Presentación

El Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), es un centro de investigación dedicado al descubrimiento y optimización de moléculas bioactivas para el tratamiento y estudio de enfermedades, así como al desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico. Nuestro personal, aborda la resolución de problemas biomédicos desde un enfoque químico, abarcando una amplia variedad de patologías, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, cardiovasculares, dolor y cáncer.

Durante el año 2020, a pesar de la pandemia y la insólita situación a la que nos ha llevado y que todos hemos sufrido desde el Instituto, hemos realizado un gran esfuerzo que ha llevado a importantes contribuciones, tanto en el marco de los proyectos que ya veníamos desarrollando, como en el contexto de la situación a la que nos ha llevado la COVID19.

En un momento como el vivido durante este último año, los investigadores que integran el IQM, han tenido una reacción rápida y contundente. Desde el primer momento surgieron propuestas por parte de investigadores del grupo de antivirales del Instituto, así como paralelamente en respuesta al llamamiento por parte de los grupos de expertos en antivirales, para realizar el cribado masivo de compuestos, aportando su extensa y diversa colección de moléculas (Quimioteca-IQM) en la búsqueda de agentes activos contra el SARS-CoV-2. A raíz de los buenos resultados obtenidos por algunos de estos compuestos, surgieron nuevas propuestas motivadas por la entrega de algunos investigadores en la optimización estructural de dichas moléculas activas, con el objetivo final de identificar compuestos con actividad in vivo, y candidatos a desarrollo clínico. Este intenso y concienzudo trabajo se ha plasmado en resultados muy prometedores, con 5 familias de compuestos merecedoras de progresar a estudios in vivo y preclínicos, algunas de las cuales han sido objeto de sendas patentes europeas.

Paralelamente, el desarrollo de nuestros proyectos previos a la pandemia ha conducido este año a destacados hallazgos. En el ámbito del descubrimiento de nuevos fármacos cabe destacar la identificación de los primeros ligandos bitópicos homobivalentes selectivos de los receptores cannabinoides CB2. Por otra parte, hemos continuado con la investigación de ligandos múltiples, diseñados tanto para potenciar la regeneración neuronal como para bloquear la neurodegeneración. Este grupo se ha visto reforzado con la incorporación de un nuevo Científico Titular que viene desarrollando su actividad en el campo.

En el área de antivirales, además de la intensa labor en relación al SARS-CoV2, ya mencionada anteriormente, destacan los importantes avances en la investigación alrededor del VIH, y enterovirus EV71 y por otra parte en relación a nuevos agentes leishmanicidas que han llevado a firmar dos MTA con distintas universidades y empresas. También dentro de este campo, el grupo de antiparasitarios ha licenciado una patente, gracias a la identificación de un compuesto que es altamente activo por vía oral en un modelo murino de leishmaniasis visceral. En relación a los canales iónicos, el grupo de péptidomiméticos ha identificado un derivado de beta-lactama, antagonista de los canales TRPM8, con actividad in vivo y capacidad para inhibir la alodinia al frío inducida por quimioterapia (oxaliplatino). Por otra parte, en relación a los biosensores, la actividad del grupo ha llevado a identificar fluoróforos derivados de quinolimida muy efectivos para la detección temprana de la agregación del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), la especie más citotóxica en la enfermedad de Alzheimer. Por último, en el ámbito de la nanomedicina, destacan el desarrollo de nano-radiotrazadores (NRT) para la detección rápida de la formación de trombos en el cerebro de ratones modelo de infarto de miocardio. Además, el grupo NanoMedMol ha entrado a formar parte, como "partner institution", del proyecto europeo ORBITAL-ITN, que tiene entre otros objetivos el uso de la nanotecnología para combatir enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad o complicaciones oculares derivadas de la diabetes. Cabe destacar, que la incorporación de un nuevo investigador postdoctoral al grupo, ha propiciado la ampliación de su actividad al ámbito de terapias anti-biofilm en bacterias resistentes.

Además de los hallazgos científicos, el IQM desarrolla una importante actividad en aras de acercar nuestra investigación a la sociedad. En concreto, este año 2020, marcado por la pandemia, hemos centrado alrededor del SARS-CoV2 nuestros diferentes actos de divulgación: la IV edición de la "Yincana entre matraces", y la primera edición del concurso, "El COVID19 en comics".

Este resumen permite valorar cada año de forma conjunta todo el trabajo y la aportación del personal del IQM al conocimiento científico. Gracias a todos por vuestra dedicación y trabajo.

**Dirección del Instituto de Química Médica**

## Organigrama



\* Nombramiento en Junio de 2020

# Personal

## DEPARTAMENTO DE FÁRMACOS INNOVADORES Y QUIMIOINFORMÁTICA

### Grupo de Antiparasitarios

Christophe Dardonville  
Científico Titular  
M<sup>a</sup> Teresa Molina Orden  
Científico Titular

### Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide

Ana Castro Morera  
Científico Titular  
Pilar Goya Laza  
Profesor de Investigación  
Nadine Jagerovic  
Investigador Científico  
Jaime Lissavetzky Díez  
Científico Titular

### Grupo de Neurofármacos

Juan Antonio Páez Prosper  
Científico Titular  
M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco  
Investigador Científico  
Concepción Pérez Martín  
Titulado Superior  
Rafael León Martínez  
Científico Titular

### Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular

Fernando Herranz Rabanal  
Investigador Distinguido

### Grupo de Química Biomédica

Francisco Sánchez Sancho  
Científico Titular

### Grupo de Química Teórica

Ibón Alkorta Osoro  
Profesor de Investigación  
José Elguero Bertolini  
Profesor de Investigación "ad honorem"

### Grupo de Termoquímica Terapéutica

Francisco Ros Cebriá  
Científico Titular

### Personal de apoyo:

José María Cumella Montánchez  
Personal Laboral  
Pedro González Naranjo  
Personal laboral

## DEPARTAMENTO DE BIOMIMÉTICOS PARA EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

### Grupo de Nucleósidos y Análogos

M<sup>a</sup> José Camarasa Rius  
Profesor de Investigación  
M<sup>a</sup> Jesús Pérez Pérez  
Profesor de Investigación  
Eva M<sup>a</sup> Priego Crespo  
Científico Titular  
Ernesto Quesada Sol  
Científico Titular  
Ana Rosa San Félix García  
Investigador Científico  
Sonsoles Velázquez Díaz  
Investigador Científico

### Grupo de Peptidomiméticos

M<sup>a</sup> del Rosario González Muñiz  
Investigador Científico  
Marta Gutiérrez Rodríguez  
Científico Titular  
M<sup>a</sup> del Rosario Herranz Herranz  
Investigador Científico  
Mercedes Martín Martínez  
Científico Titular  
M<sup>a</sup> Jesús Pérez de Vega  
Científico Titular

### Personal de apoyo:

M<sup>a</sup> Ángeles Bonache de Marcos  
Personal laboral  
Sonia de Castro de la Osa  
Personal laboral

## ADMINISTRACIÓN Y GERENCIA

Pedro Pastur Alvarado  
Gerente

## LABORATORIO DE ANÁLISIS

Fernando Herranz Rabanal  
Coordinador

## SERVICIO DE INTERACCIONES BIOFÍSICAS

Laura Lagartera Ortiz  
Titulado Superior

## PERSONAL ASOCIADO

### Postdoctorales

Paula Morales Lázaro  
Contratada  
Ana González Paredes  
Contratada  
Sergio Algar Lizana  
Contratado  
Francisco F. Castro Navas  
Contratado

### Predoctorales

M<sup>a</sup> Gracia Baquero Gálvez  
Contratada Caixa  
Laura Figuerola Asencio  
Contratada  
Aitor Herraiz Pérez  
Contratado  
Carolina Izquierdo García  
Contratada  
Ana Lago Fernández  
Contratada  
Marta Gargantilla López  
Contratada  
Ana María González Fuente  
Contratada FPU  
Olaia Martí Marí  
Contratada FPI  
Cristina Martín Escura  
Doctorado Industrial  
J. Jonathan Nué Martínez  
Contratado PRONABEC, Perú  
Irene Fernández Barahona  
Contratada  
María Muñóz Hernando  
Contratada  
Pablo Duarte Florez  
Contratado  
Enrique Crisman Vigil  
Contratado  
Paloma Mayo  
Contratada  
Alejandro Plaza Cayón  
Contratado

### Apoyo I+D

Jessy Andrea Medina Fuentes  
Contratada  
Daniel Sánchez Miguel  
Contrato Garantía Juvenil  
Javier Gómez Ayuso  
Contrato Garantía Juvenil  
Ángela González García  
Contrato Garantía Juvenil  
Rocio Abín Rueda  
Contrato Garantía Juvenil

Carlos Uceda Domínguez  
Contrato Garantía Juvenil  
Lucía Martínez Saavedra  
Contrato Garantía Juvenil  
Alba Sanz Velasco  
Contrato Garantía Juvenil  
Paula Olalla Pérez  
Contrato Garantía Juvenil  
Álvaro de la Cruz Potenciano  
Contrato Garantía Juvenil  
Hadrián Álvarez Fernández  
Contrato Garantía Juvenil  
Adrián Luguera Ruiz  
Contrato Garantía Juvenil

### Apoyo Administración

Ana Blázquez Valerón  
Contrato Garantía Juvenil  
Iris Camacho González  
Contrato Garantía Juvenil  
Marta Jiménez Jeréz  
Contrato Garantía Juvenil

## UNIDADES ASOCIADAS

### LABORATORIO DE MODELADO MOLECULAR (DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA) UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (MADRID)

#### Responsable:

Prof. Federico Gago Bádenas (UAH)

#### Responsable IQM:

Prof. M<sup>a</sup> José Camarasa Rius

### FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS (MADRID)

#### Responsable:

Prof. Carlos Goicoechea (URJC)

#### Responsable IQM:

Prof. Pilar Goya Laza

### FACULTAD DE CIENCIAS UNIVERSIDAD AUTÓNOMA (MADRID)

#### Responsable:

Prof. Manuel Yáñez Montero

#### Responsable IQM:

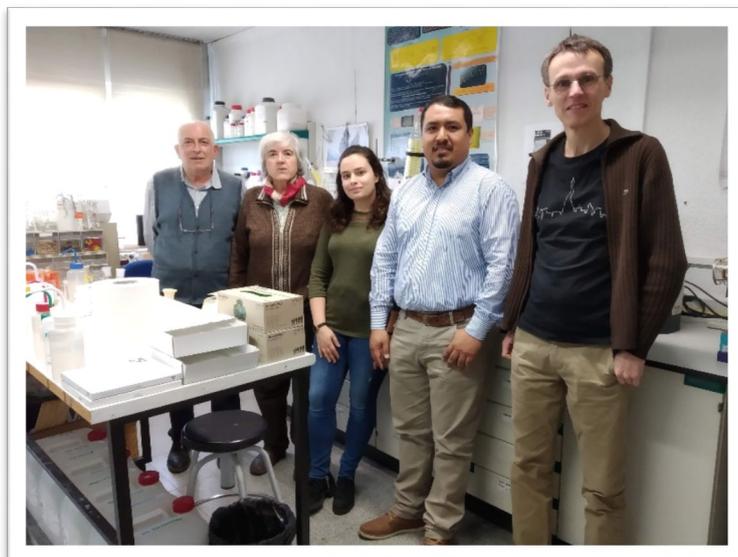
Prof. Ibón Alkorta Osoro



**GRUPOS DE  
INVESTIGACIÓN**



## Grupo de Antiparasitarios



### PERSONAL

#### Investigadores de Plantilla

Christophe Dardonville  
María Teresa Molina

Científico Titular  
Científico Titular

#### Personal en Formación

J. Jonathan Nué Martínez  
David Cisneros Cañas  
Román Foronda Sainz  
Teresa Bernal Fraile

Predoctoral  
Trabajo Fin de Máster (TFM)  
Trabajo Fin de Máster (TFM)  
Trabajo Fin de Máster (TFM)

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El grupo está interesado en la búsqueda de agentes quimioterapéuticos, especialmente contra protozoos patógenos de los géneros *Trypanosoma* (*T. brucei* y *T. cruzi*, agentes etiológicos de la enfermedad del sueño y de la enfermedad de Chagas, respectivamente), *Leishmania* spp. (leishmaniasis), *Plasmodium* (malaria), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis) y *Trichomonas vaginalis* (tricomoniasis).

Una de las líneas de investigación está dedicada al estudio de nitroheterociclos, fundamentalmente a la optimización de derivados de nitroindazol y nitroquinoxalina, descubiertos mediante cribado fenotípico, activos frente a *T. cruzi*, *T. gondii* y *T. vaginalis*.

Una segunda línea se ocupa del estudio de compuestos (di)cationicos, concretamente 1) la optimización de las propiedades farmacocinéticas de prototipos activos frente a parásitos cinetiplástidos (*Leishmania*, *T. cruzi*, *T. brucei*) y estudios de relación estructura-actividad (SAR); 2) estudio de las propiedades físico-químicas de los compuestos (pKa, logP, solubilidad); 3) estudio del mecanismo de acción y de las dianas con las que interactúan (mitocondria, ADN, etc.); 4) estudio de la unión a ADN por métodos biofísicos (UV, SPR, cristalografía).

Una tercera línea está dedicada al estudio de inhibidores de la oxidasa alternativa (AOX), una enzima esencial para la respiración de los tripomastigotes (forma infectiva en humanos) del parásito *T. brucei*.

### Financiación

**RTI2018-093940-B-I00**

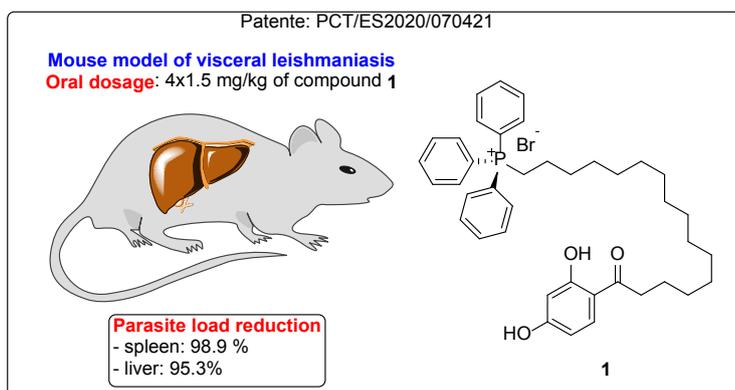
Development of drugs targeting mitochondria-like organelles as therapeutic approach to the treatment of neglected parasitic diseases (MITOFARM).

**IP:** Dr. C. Dardonville (IQM-CSIC), Prof. A. Gómez Barrio (UCM)

**Entidad financiadora:** MICINN

## ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

Se ha firmado una opción de licencia con la empresa Chemical Ibérica Fármacos Veterinarios S.L. para la patente “Sales de 4-hidroxifenil fosfonio con propiedades antiparasitarias” (PCT/ES2020/070421) con el objetivo de seguir estudiando el compuesto lead 1 que es altamente activo por vía oral en un modelo murino de leishmaniasis visceral.



### Patentes

Sales de 4-hidroxifenilfosfonio con propiedades antiparasitarias

**Nº Patente:** PCT/ES2020/070421

**Inventores:** Dardonville, C; Cueto-Díaz, E. J.; Gamarro, F.; Manzano, J. I.; Perea, A.; Torrado, J. J.; Alunda, J. M.; Olías-Molero, A. I.

**Titulares:** Universidad Complutense de Madrid (UCM); Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

**Fecha de prioridad:** 01/07/2019

### Publicaciones destacadas 2020

Fonseca-Berzal, C.; da Silva, C. F.; Batista, D. d. G. J.; de Oliveira, G. M.; Cumella, J.; Batista, M. M.; Peres, R. B.; Silva da Gama Nefertiti, A.; Escario, J. A.; Gómez-Barrio, A.; Arán, V. J.; Soeiro, M. d. N. C. **Activity profile of two 5-nitroindazole derivatives over the moderately drug-resistant *Trypanosoma cruzi* Y strain (DTU TcII): in vitro and in vivo studies.** *Parasitology* 2020, 147, 1216-1228.

Caine, B. A.; Bronzato, M.; Fraser, T.; Kidley, N.; Dardonville, C.; Popelier, P. L. A. **Aqueous pKa prediction for tautomerizable compounds using equilibrium bond lengths.** *Commun. Chem.* 2020, 3, 1-10.

# Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide



## PERSONAL

### Investigadores de Plantilla

Pilar Goya Laza  
Nadine Jagerovic  
Ana Castro Morera  
Jaime Lissavetzky Díez

Profesor de Investigación  
Investigador Científico  
Científico Titular  
Científico Titular

### Postdoctorales

Paula Morales Lázaro

Contratada "Atracción de Talento-CM"

### Personal en Formación

Laura Figuerola Asencio  
Ana Lago Fernández  
Aitor Herraiz Pérez  
Alejandro del Castillo Buey  
Sara Zarzo Arias

Personal Contratado  
Personal Contratado  
Personal Contratado  
Beca JAE-Intro  
Trabajo fin de Master (TFM)

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El Grupo “Moduladores del Sistema Endocannabinoide” nace en 2019 para conjugar los intereses comunes entre los grupos de investigación “Moduladores Alostéricos” y “Moduladores de Receptores Cannabinoides Y PPAR $\alpha$ ”.

Actualmente el grupo desarrolla su labor investigadora en el campo relacionado con la modulación del sistema endocannabinoide (ECS) y/o de receptores/enzimas relacionados con este. El ECS es un sistema de señalización implicado en numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento, el sistema cardiovascular y el cáncer, entre otros. La obtención de nuevos moduladores del ECS permite conseguir fármacos con potencial aplicación en diferentes campos terapéuticos. La investigación desarrollada en el grupo conlleva trabajar estrechamente con farmacólogos y biólogos nacionales y extranjeros y ha estado subvencionada de forma continua por proyectos de Plan Nacional. Por otro lado, conjuntamente con University North Carolina Greensboro y Temple University (EEUU) se está desarrollando un proyecto financiado por US National Institutes of Health (NIH). Asimismo, este grupo tiene también una larga tradición en colaborar con la industria farmacéutica mediante contratos. Cabe destacar una fuerte implicación con sociedades científicas (Presidencia EuChems, SEQT) y con la divulgación a través de organización de eventos y talleres.

### Financiación

**NIH R01 DA045698-01**

Molecular Determinants for GPR55 Activity

**IP:** Nadine Jagerovic (Spain); Mary Abood y Patricia Reggio (EEUU)

**Entidad financiadora:** US National Institute of Health (NIH)

**RTI2018-095544-B-I00**

Abordaje de las enfermedades crónicas con nuevos enfoques terapéuticos para modular el sistema endocannabinoide

**IP:** Nadine Jagerovic y Ana Castro Morera

**Entidad financiadora:** MICINN

**Emerald Health**

Síntesis de una librería de heterociclos con actividad biológica

**IP:** Nadine Jagerovic

**Entidad financiadora:** Emerald Health Biotechnology

**RED2018-102491-T**

Aplicaciones terapéuticas de la neurociencia de sistemas en enfermedades del sistema nervioso central (CLISYNE)

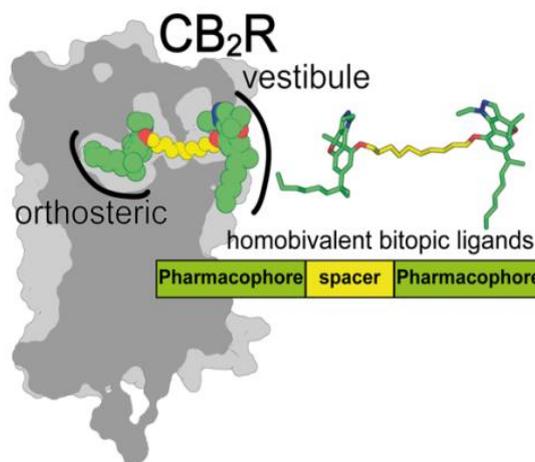
**IP:** Elena Galea Rodríguez (Coordinadora). Ana Castro (IP-IQM)

**Entidad financiadora:** Acciones de Dinamización “Redes de Investigación” de la AEI

## ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

### Descubrimiento de ligandos bitópicos homobivalentes

En un artículo de la revista Chemistry-A European Journal, presentamos los primeros ligandos bitópicos homobivalentes de los receptores cannabinoides CB2. Estos compuestos se diseñaron como compuestos bivalentes simétricos uniendo dos entidades farmacofóricas idénticas por un espaciador. Los estudios de unión al receptor y de funcionalidad revelaron la capacidad de estos compuestos para activar selectivamente los receptores CB2 frente a CB1. Simulaciones de MD y estudios de mutagénesis dirigida a los sitios de interacción muestran que estos ligandos bitópicos se unen al sitio ortostérico y a un vestíbulo / exositio ubicado en el canal de entrada/salida de los ligandos que conecta el sitio ortostérico con la membrana de la bicapa lipídica. *Morales, P.; Navarro, G.; Gómez-Autet, M.; Fernandez-ruiz, J.; Perez-benito, L.; Cordomi, A.; Pardo, L.; Franco, R.; Jagerovic, N. Chem. - A Eur. J. 2020, 26 (68), 15839–15842.*

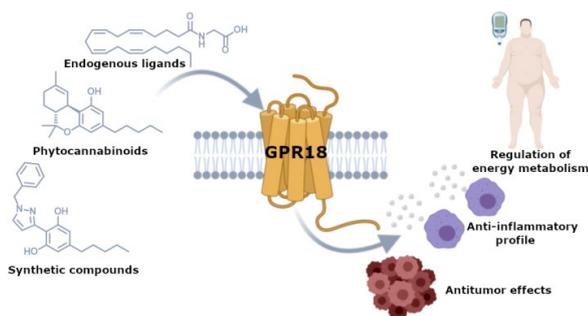


*Discovery of Homobivalent Bitopic Ligands of the Cannabinoid CB2 Receptor.*

### Artículo sobre el receptor GPR18

Aprovechando el confinamiento y el teletrabajo en tiempos de COVID-19, conjuntamente con nuestros colaboradores de Temple University y de University of North Carolina Greensboro, escribimos un artículo aportando una perspectiva sobre un tema de investigación de interés común, el receptor GPR18. Es un receptor relacionado con el sistema endocannabinoide por el hecho de que algunos de los efectos terapéuticos de ciertos cannabinoides han mostrado ser mediados por GPR18. Aún existen muy pocos ligandos selectivos de GPR18 debido principalmente a una falta de selectividad y por su farmacología compleja.

*Morales, P.; Lago-Fernandez, A.; Hurst, D. P.; Sotudeh, N.; Brailoiu, E.; Reggio, P. H.; Abood, M. E.; Jagerovic, N. Therapeutic J. Med. Chem. 2020, 63, 14216–14227.*



*Exploitation of GPR18: Beyond the Cannabinoids?*

## SARS-CoV2

El grupo “Moduladores del Sistema Endocannabinoide” participó a la iniciativa Plataforma Screening SARS-CoV2 del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB) con una colección de compuestos con el fin de identificar nuevos antivirales contra SARS-CoV2 y analizar su mecanismo de acción antiviral.

## Nueva Patente

Se depositó una patente europea (EP20382324. Provisional US Application No. 63/011,523) con título “Pirazolilbenceno-1,3-dioles como derivados de cannabidiol, su uso para el tratamiento y / o prevención de un trastorno asociado con los receptores GPR18 y / o TRPV1” en colaboración con Temple University y University North Carolina Greensboro de EEUU con fecha de prioridad del 21 de abril de 2020.

## Patentes

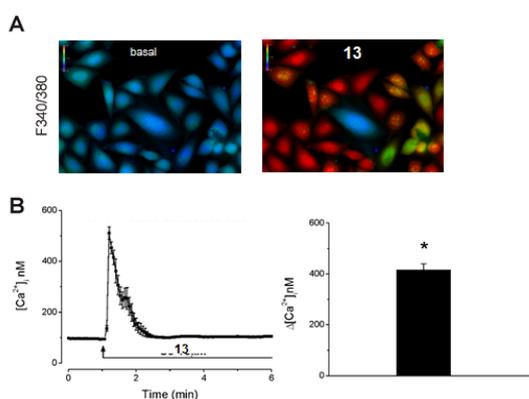
Pyrazolylbenzene-1,3-diols for Diseases Associated with G Protein-coupled Receptor 18 and in Combination with Transient Receptor Potential Vanilloid 1

**Nº Patente:** EP20382324. Provisional US Application No. 63/011,523.

**Inventores:** Jagerovic N.; Lago-Fernandez A., Morales P.; Abood M.E.; Brailoiu E.; Leo L. M.; Zhao P.; Reggio P.H.; Hurst D.P.; Chafi N.

**Titulares:** Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Temple University, University of North Carolina Greensboro

**Fecha de prioridad:** 21/04/2020



New compounds such as **13** (10  $\mu$ M) increase intracellular calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in a GPR18 expressing

## Publicaciones destacadas 2020

Morales, P.; Jagerovic, N. **Novel Approaches and Current Challenges with Targeting the Endocannabinoid System**. Expert Opin. Drug Discov. 2020, 15 (8), 917–930

Morales, P.; Lago-fernandez, A.; Hurst, D. P.; Sotudeh, N.; Brailoiu, E.; Reggio, P. H.; Abood, M. E.; Jagerovic, N. **Therapeutic Exploitation of GPR18: Beyond the Cannabinoids?** J. Med. Chem. 2020, 63, 14216–14227

Morales, P.; Navarro, G.; Gómez-Autet, M.; Fernandez-ruiz, J.; Perez-benito, L.; Cordomi, A.; Pardo, L.; Franco, R.; Jagerovic, N. **Discovery of Homobivalent Bitopic Ligands of the Cannabinoid CB2 Receptor**. Chem. - A Eur. J. 2020, 26 (68), 15839–15842.

Rutjes, F.P.J.T.; Goya, P. **Past, Present and Future of the European Chemical Society (EuChemS)**, Guest Editorial. Chemistry A European Journal, 2020, 26, 10909-10911

# Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular



## PERSONAL

### Investigadores de Plantilla

Fernando Herranz Rabanal

Investigador Distinguido

### Postdoctorales

Ana González Paredes

Contratada "Atracción de Talento"

### Personal en Formación

Irene Fernández Barahora

María Muñoz Hernando

Eva Arroyo Urea

Predocctoral Contratado

Predocctoral Contratado

Trabajo Fin de Máster (TFM)

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El grupo NanoMedMol comenzó su actividad en el Instituto de Química Médica a finales del año 2018. Nuestro trabajo se centra en el uso de la nanomedicina y la imagen molecular en biomedicina, en concreto trabajamos en tres líneas de investigación:

- Diagnóstico precoz de la aterosclerosis
- Síntesis de sondas para imagen por resonancia magnética
- Terapias anti-biofilm contra bacterias resistentes

Combinando la química y la nanotecnología desarrollamos nuevos nanomateriales. Trabajamos tanto con partículas inorgánicas, como las de óxido de hierro o de oro, tanto para imagen médica como para el desarrollo de sensores. Como con nanopartículas orgánicas, basadas en lípidos, tanto para imagen como para el desarrollo de terapias anti-biofilm en bacterias resistentes.

En la primera línea de investigación, desarrollamos sondas para imagen molecular que nos permitan un diagnóstico precoz de la aterosclerosis. Para ellos usamos nanopartículas, tanto de óxido de hierro como lipídicas, para imagen multimodal PET / MRI en modelos animales.

En la segunda línea buscamos nuevos nanomateriales que permitan usar el llamado contraste positivo en imagen por resonancia magnética. Este tipo de nanopartículas pretenden sustituir en la clínica a los compuestos basados en gadolinio que tienen un gran número de problemas.

En la tercera línea de trabajo, la más reciente, empleamos nanopartículas lipídicas para impedir la formación o destruir la bio-película que forman determinadas bacterias y que es un factor clave en la virulencia de muchas infecciones. Para ello nos centramos en bacterias resistentes implicadas en distintas infecciones pulmonares como H. influenzae y P. aeruginosa.

### Financiación

**PID2019-104059RB-I00**

Nanopartículas para contraste positivo en imagen por resonancia magnética in vivo: aplicación al diagnóstico y caracterización de la aterosclerosis

**IP:** Fernando Herranz

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación

**2019-T1/IND-12906**

De nuevas terapias basadas en nanopartículas multiplexadas para tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos

**IP:** Ana González

**Entidad financiadora:** Consejería de Ciencia, Universidades e Innovación, Comunidad de Madrid

**RED2018-102469-T**

Red de nanomedicina para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de alto impacto social: cáncer, aterosclerosis y enfermedades infecciosas

**IP:** Fernando Herranz

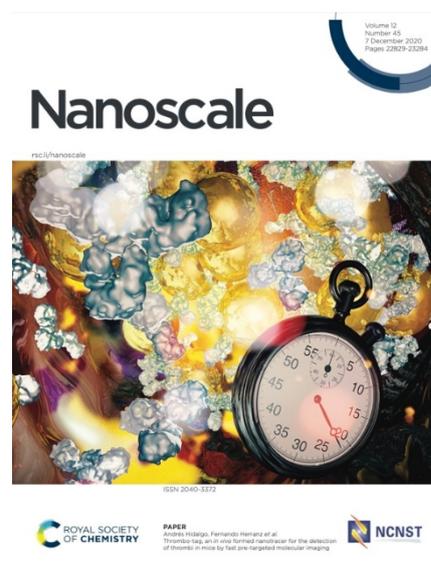
**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación

## ACTIVIDAD DESTACADA 2020

En cuanto a publicaciones científicas destacamos el artículo publicado en *Nanoscale* (<https://doi.org/10.1039/D0NR04538A>). En dicho artículo empleamos los nano-radiotrazadores (NRT) desarrollados en el grupo para la detección rápida de la formación de trombos en el cerebro de ratones modelo de infarto de miocardio. Para llevar a cabo una detección lo más rápida posible combinamos nuestros NRT con el uso de la química bioortogonal, lo que permitió detectar la presencia de microtrombos en el cerebro de los animales. Dicho trabajo fue destacado en la portada de ese número de la revista.

En el año 2020, a pesar de las dificultades, el grupo volvió a organizar la Spanish Conference on Biomedical Applications of Nanomaterials, en su tercera edición. En esta ocasión el congreso se celebró de forma virtual con la participación de más de 100 investigadores nacionales e internacionales. Más información sobre este congreso anual en <http://sban.es>

El grupo NanoMedMol ha entrado a formar parte del proyecto europeo ORBITAL-ITN (Ocular Research By Integrated Training And Learning) (<https://www.orbital-itn.eu/>) como “partner institution”. Entre los objetivos de ORBITAL están el uso de la nanotecnología para combatir enfermedades del ojo posterior, como la degeneración macular asociada a la edad o complicaciones oculares derivadas de la diabetes, causas principales de la ceguera en nuestros días. Así, el grupo participará en las actividades de formación, impartiendo seminarios y/o workshops, y recibirá investigadores que quieran venir a realizar estancias breves en el IQM.



Publicaciones destacadas 2020
J. Pellico, I. Fernández-Barahona, J. Ruiz-Cabello, L. Gutiérrez, M.J. Sánchez-Guisado, I. Aiestarán-Zelaia, L. Martínez-Parra, I. Rodríguez, J. Bentzon, F. Herranz. <b>HAP-multitag, a PET and positive MRI contrast nanotracer for the longitudinal characterization of vascular calcifications in atherosclerosis.</b> , <i>BioRxiv</i> . (2020).
J.M. Adrover, J. Pellico, I. Fernández-Barahona, S. Martín-Salamanca, J. Ruiz-Cabello, A. Hidalgo, F. Herranz. <b>Thrombo-tag, an in vivo formed nanotracer for the detection of thrombi in mice by fast pre-targeted molecular imaging</b> , <i>Nanoscale</i> . 12 (2020) 22978–22987
Y. Fernández-Afonso, G. Salas, I. Fernández-Barahona, F. Herranz, C. Grüttner, J. Martínez de la Fuente, M. Puerto Morales, L. Gutiérrez. <b>Smartphone-Based Colorimetric Method to Quantify Iron Concentration and to Determine the Nanoparticle Size from Suspensions of Magnetic Nanoparticles</b> . <i>Part. Syst. Charact.</i> 37 (2020) 2000032
D. García-Soriano, R. Amaro, N. Lafuente-Gómez, P. Milán-Rois, Á. Somoza, C. Navío, F. Herranz, L. Gutiérrez, G. Salas, The influence of cation incorporation and leaching in the properties of Mn-doped nanoparticles for biomedical applications, <i>J. Colloid Interface Sci.</i> 578 (2020) 510–521
M. Delgado, et al. <b>Challenges in Biomedicine &amp; Health</b> . Libros Blancos. Desafíos Científicos 2030 del CSIC, vol. 4.

## Grupo de Neurofármacos



### PERSONAL

#### Investigadores de Plantilla

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco  
Dr. Juan Antonio Páez Prósper  
Dr. Rafael León Martínez  
Dra. Concepción Pérez Martín

Investigadora Científica  
Científico Titular  
Científico Titular  
Titulado Superior Especializado

#### Personal asociado

Dr. Pedro José González Naranjo

Personal Laboral

#### Personal en Formación

Lucía Martínez Saavedra  
Alba Sanz Velasco  
Pablo Duarte Florez  
Enrique Crisman Vigil  
Paloma Mayo

Contrato Garantía Juvenil  
Contrato Garantía Juvenil  
Predoctoral contratado  
Predoctoral contratado  
Predoctoral contratado

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La actividad del Grupo de Neurofármacos se centra en las siguientes líneas de investigación:

Desarrollo de nuevos fármacos multi-diana mediante la combinación de estrategias computacionales, biológicas y sintéticas con aplicación terapéutica para diferentes patologías como son enfermedades neurodegenerativas, Frágil X y enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo. Recientes estudios in vivo en un modelo murino de Alzheimer con un activador de la ruta de señalización NRF2-ARE dotado además de propiedades neurogénicas están arrojando interesantes resultados, que serán patentados próximamente.

Fotofarmacología. Diseño, síntesis y evaluación biológica de fármacos foto-conmutables que se pueden activar y desactivar mediante la irradiación con luz a diferentes longitudes de onda. Permiten un ajuste espacio-temporal fino en la acción farmacológica, evitando efectos secundarios sistémicos comúnmente encontrados en medicamentos convencionales.

Desarrollo y aplicación de herramientas biológicas y farmacológicas, para avanzar rápidamente en nuestros proyectos de investigación: a) Ensayos biológicos sobre enzimas involucradas en enfermedades, como QR2, LOX-5, BACE-1, GSK-3 $\beta$ , hAChE/BuChE, hMAO-A/B, etc. b) Estudios ADME (ej., PAMPA-BBB para la evaluación in vitro de la penetración del SNC). c) Sondas fluorescentes para visualizar receptores biológicos.

Creación, mantenimiento y cribado de quimiotecas. Debido a la situación creada por la actual pandemia COVID-19, se ha iniciado una colaboración con el grupo de los Drs. Gastaminza y Garaigorta (CNB) para la evaluación de nuestras quimiotecas en una plataforma de screening frente al SARS-CoV-2. Se han obtenido resultados interesantes en varias familias de compuestos, entre ellas, moléculas con perfil cannabinoide para las que se está estudiando su actividad antiinflamatoria en colaboración con la Dra. María Montoya (CIB Margarita Salas). Estos resultados serán patentados a la mayor brevedad

### Financiación

#### RTI2018-093955-B-C21

Innovative neurogenic and photoswitchable compounds for the treatment of neurological diseases. From hit to lead guided by an omic-platform for safety and mechanisms of action (NeuPhoDrugs)

**IP:** Dra. M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco

**Entidad financiadora:** Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y Fondos FEDER

#### RTI2018-096100B-100

Combinación de estrategias computacionales, biológicas y sintéticas con aplicación al desarrollo de fármacos

**IP:** Nuria E. Campillo (CIB), Juan A. Páez (IQM)

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación

#### S2017/BMD-3827 (Acrónimo: NRF24AD-CM)

Desarrollo de fármacos activadores de NRF2 para terapias innovadoras de la enfermedad de Alzheimer / Development of NRF2 activating drugs for innovative therapies of Alzheimer's disease

**IP:** Dra. M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco

**Entidad financiadora:** Comunidad de Madrid y Fondos Estructurales de la Unión Europea (Convocatoria de Programas de Actividades de I+D entre Grupos de Investigación en Biomedicina).

#### PIE-202080E118

Optimización de nuevos activadores de la ruta de señalización NRF2-ARE con propiedades neuroprotectoras y neurogénicas

**IP:** Dra. M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco

**Entidad financiadora:** CSIC, Proyecto Intramural Especial

posible y han abierto una nueva línea de investigación sobre el desarrollo de cannabinoides como antivirales.

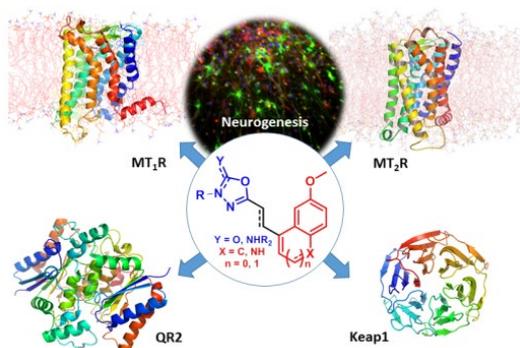
## ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

### Altenea Biotech

Durante el año 2020, se ha constituido la Spin-off Altenea Biotech, de la que el Dr. Juan A. Páez Prosper es Asesor Científico. En 2020 esta empresa ha conseguido el Premio Madrid Impacta 2020 (Madrid Emprende), además de un contrato con una empresa multinacional española.

### Diseño y síntesis de nuevas oxadiazolonas

Publicación en Open Access sobre el diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevas oxadiazolonas derivadas de indol y naftaleno con un interesante perfil multifuncional: actividad en receptores de melatonina MT1R y MT2R, quinona reductasa 2 (QR2), lipoxigenasa-5 (LOX-5) y monoamino oxidasas (MAO-A y MAO-B). En ensayos fenotípicos inducen la señalización celular mediada por la vía de señalización KEAP1-NRF2 y promueven la maduración de células madre neurales en un fenotipo neuronal.



### Fotofarmacología

Primera publicación de nuestro grupo en el campo de la Fotofarmacología. La nueva familia de azocuronios permite la activación / desactivación a voluntad de canales nicotínicos de tipo muscular mediante irradiación de luz a dos longitudes de onda diferentes.

### Financiación

**PI20/00433**

Novel Trifunctional multitarget compounds for the treatment of Alzheimer's disease, Nrf2 phase II antioxidant response, cholinergic neurotransmission and chronic neuroinflammation

**IP:** Rafael León

**Entidad financiadora:** Instituto de salud Carlos III

**PID2019-105600RB-I00**

Modulación del envejecimiento y la neurodegeneración por moléculas pequeñas inhibidoras de proteína quinasas

**IP 1** (Ana Martínez Gil), **IP 2** (Isabel Lastres Becker).

**Coordinador IQM:** Concepción Pérez Martín

**Entidad financiadora:** MINECO, RETOS Programa

**RED2018-102362-T**

Investigación traslacional sobre la regulación farmacológica de NRF2 en enfermedades no transmisibles.

**IP (IQM):** Dra. M<sup>a</sup> Isabel Rodríguez Franco

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Acciones de dinamización «Redes de Investigación»)

**PI17/01700**

Vía Nrf2-ARE como base para el diseño de fármacos multidiana frente a rutas patológicas comunes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

**IP:** Rafael León

**Entidad financiadora:** Instituto de salud Carlos III

## Nuevas colaboraciones

La línea de investigación referida al estudio de los cannabinoides nos ha permitido abrir dos nuevas colaboraciones, con la Dra. Isabel Lastres (Fac. Medicina, UAM, Proyecto Fundación Tatiana) y el Dr. Manuel Naves (Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo). (Artículo: Bioorg. Med. Chem. 2020 28(19):115672).

### Patentes

MAFG as a potential therapeutic target to restore chemosensitivity in platinum-resistant cancer cells

**Nº de patente:** EP18734266A

**Inventores:** Inmaculada Ibañez, Javier de Castro, Olga Vera, Olga Pernia, Carlos Rodriguez, Victor Gonzalez, Maria E. Martin, Ana M. Salgado, P. Michalska, R. León

**Titulares:** FIB Hospital La Paz, FIB Hospital Ramon y Cajal, FIB La Princesa / UAM

Compuestos derivados de 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-alkil/aryl-6,7,7a,8-tetrahydro-3H-pirrol[2,1-j]quinolina-3,9(5H)-diona como antioxidantes, inductores de Nrf2 y moduladores nicotínicos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

**Nº Patente:** ES2781377

**Inventores:** Rafael León, Sheila Abril, Patrycja Michalska, Izaskun Buendia, Mercedes Salaces, José Carlos Menéndez, Manuela G. López.

**Titulares:** FIB La Princesa /UAM /UCM

### Publicaciones destacadas 2020

Herrera-Arozamena, C.; Estrada-Valencia, M.; Pérez, C.; Lagartera, L.; Morales-García, J. A.; Pérez-Castillo, A.; Franco-Gonzalez, J. F.; Michalska, P.; Duarte, P.; León, R.; López, M. G.; Mills, A.; Gago, F.; García-Yagüe, Á. J.; Fernández-Ginés, R.; Cuadrado, A.; Rodríguez-Franco, M. I. **Tuning Melatonin Receptor Subtype Selectivity in Oxadiazolone-Based Analogues: Discovery of QR2 Ligands and NRF2 Activators with Neurogenic Properties.** Eur. J. Med. Chem. 2020, 190, 112090.

Núñez-Borque, E.; González-Naranjo, P.; Bartolomé, F.; Alquézar, C.; Reinares-Sebastián, A.; Pérez, C.; Ceballos, M. L.; Páez, J. A.; Campillo, N. E.; Martín-Requero, Á. **Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations.** Mol. Neurobiol. 2020, 57 (4), 1938–1951

Herrera-Arozamena, C.; Estrada-Valencia, M.; Martí-Marí, O.; Pérez, C.; de la Fuente Revenga, M.; Villalba-Galea, C. A.; Rodríguez-Franco, M. I. **Optical Control of Muscular Nicotinic Channels with Azocuroniums, Photoswitchable Azobenzenes Bearing Two N-Methyl-N-Carbocyclic Quaternary Ammonium Groups.** Eur. J. Med. Chem. 2020, 200, 112403

Michalska, P.; Buendia, I.; Duarte, P.; FernandezMendivil, C.; Negredo, P.; Cuadrado, A.; López, M. G.; Leon, R. **Melatonin-Sulforaphane Hybrid ITH12674 Attenuates Glial Response in Vivo by Blocking LPS Binding to MD2 and Receptor Oligomerization.** Pharmacol. Res. 2020, 152, 104597

González-Naranjo, P.; Pérez, C.; Girón, R.; Sánchez-Robles, E. M.; Martín-Fontelles, M. I.; Carrillo-López, N.; Martín-Vírgala, J.; Naves, M.; Campillo, N. E.; Páez, J. A. **New Cannabinoid Receptor Antagonists as Pharmacological Tool.** Bioorg. Med. Chem. 2020, 28 (19), 115672

# Grupo de Nucleósidos y análogos



## PERSONAL

### Investigadores de Plantilla

María José Camarasa Rius  
María Jesús Pérez Pérez  
Ana Rosa San Félix García  
Sonsoles Velázquez Díaz  
Eva María Priego Crespo  
Ernesto Quesada Sol

Profesor de Investigación  
Profesor de Investigación  
Investigador Científico  
Investigador Científico  
Científico Titular  
Científico Titular

### Personal asociado

Sonia de Castro de la Osa

Persona laboral

### Personal en Formación

Olaia Martí Marí  
Marta Gargantilla López  
Javier Gómez Ayuso  
Alvaro de la Cruz Potenciano  
Rocío Abín Rueda  
Carlos Uceda Domínguez  
Ángela González García  
Hadrián Álvarez Fernández  
Adrián Luguera Ruiz  
Javier López Megía  
Miguel Maldonado Menéndez

Predctoral Contratado (FPI)  
Predctoral Contratado  
Contrato Garantía Juvenil  
Trabajo de Fin de Máster (TFM)  
Prácticas en Empresa de fin de Grado

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La investigación desarrollada por el grupo “Nucleósidos y análogos como fuente de moléculas bioactivas” tiene como objetivo global la búsqueda de nuevas moléculas eficaces y selectivas frente a enfermedades causadas por distintos agentes patógenos y frente a cáncer. Para ello se pretende interaccionar con nuevas dianas terapéuticas y/o buscar aproximaciones novedosas frente a dianas conocidas.

El grupo posee amplia y reconocida experiencia en el diseño y síntesis de moléculas de distinta naturaleza: nucleós(t)idos, carbohidratos, péptidos, pequeños dendrímeros, heterociclos, y polifenoles. Todas estas moléculas forman parte de una quimioteca propia de compuestos disponible para ser empleada en distintos ensayos biológicos. Además, el grupo ha establecido colaboraciones externas para la evaluación biológica, así como para el estudio biofísico de las moléculas sintetizadas mediante técnicas de cristalografía de rayos X y criomicroscopía electrónica.

Tras una larga trayectoria en VIH, reconocida en el año 2001 con el PREMIO DESCARTES concedido por la Unión Europea a la excelencia de la investigación en colaboración con grupos europeos, los esfuerzos actuales se centran en virus (re)emergentes (enterovirus, chikungunya, influenza, diferentes flavivirus, etc), parásitos (Leishmania) y agentes antitumorales.

En el último año se ha desarrollado una línea encaminada a la búsqueda de nuevos antivirales frente a SARSCoV-2 que pudieran ser de utilidad frente a COVID19.

Además, el grupo desarrolla dos líneas de investigación con aplicación en distintas áreas terapéuticas. La primera es una estrategia profármaco, basada en la enzima endógena DPPIV/CD26 mediante la cual se ha conseguido mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos/fármacos de distinta naturaleza. La segunda se basa en métodos computacionales (cribado virtual, docking, dinámica molecular y

### Financiación

#### PID2019-104070RB-C21

Nuevas entidades químicas como herramientas farmacológicas frente a la Leishmaniasis e infecciones (re)emergentes por virus RNA (LEISHVIRI (Proyecto coordinado).

**IP:** María José Camarasa (coordinador): Sonsoles Velázquez (co-IP)

**Entidad financiadora:** MICINN (Programa estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad)

#### PID2019-105117RR-C22

**IP:** María Jesús Pérez Pérez

**Entidad financiadora:** MICINN (Programa estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad)

#### CSIC PIE 201980E028

Disruptores de dimerización de enzimas oligoméricas esenciales como herramientas terapéuticas innovadoras frente a la leishmaniasis

**IP:** Sonsoles Velázquez

**Entidad financiadora:** CSIC (Programa de Proyectos Intramurales Especiales)

#### CSIC PIE 201980E100

La polifarmacología de los productos naturales como inspiración para nuevos compuestos bioactivos de utilidad en cáncer y tratamientos antivirales

**IP:** María Jesús Pérez-Pérez

**Entidad financiadora:** CSIC (Programa de Proyectos Intramurales Especiales)

#### CSIC-COV19-082

Multidisciplinary approach to blocking SARS-CoV2 entry through antivirals and Decoy-ACE2 fragments (Proyecto coordinado). Participan 4 grupos)

**IP:** María Jesús Pérez-Pérez (Coordinador)

**Entidad financiadora:** CSIC

aplicaciones quimioinformáticas) para diseñar nuevos ligandos y estudiar su interacción con distintas dianas terapéuticas.

### ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

En un año marcado por las restricciones y confinamiento debidos a la pandemia COVID19, el grupo de investigación ha proseguido su labor investigadora adaptándose a las circunstancias, combinando teletrabajo así como trabajo presencial puntual (sobre todo durante el periodo de confinamiento) para preparar muestras a fin de ser enviadas para su ensayo frente SARS-CoV-2. De los buenos resultados preliminares se ha establecido una sólida colaboración con otros grupos de investigación del CSIC recibiendo financiación mediante un proyecto Intramural Especial (PIE-COVID) del CSIC y del Fondo Supera del Santander.

Asimismo, también en COVID19 se está colaborando con el Rega Institute for Medical Research (KU, Leuven) y la Universidad Aix-Marseille (Marsella, Francia) en el desarrollo de nuevos compuestos frente a SARS-CoV2. Ya disponemos de compuestos con un perfil de actividad/toxicidad muy favorable cuyo mecanismo de acción está siendo estudiado en la actualidad.

Por otra parte, se han mantenido reuniones virtuales periódicas entre los distintos miembros del grupo de investigación, así como con los colaboradores nacionales e internacionales a fin de poner al día y planear la marcha de los proyectos.

Tras el confinamiento se ha reanudado la actividad presencial en los laboratorios (siguiendo todos los protocolos de seguridad anti-COVID).

#### Peptides Derived from the $\beta$ 7/ $\beta$ 8 loop of HIV-1 Reverse Transcriptase p51 Subunit as “Hotspot-Targeted” Dimerization Inhibitors

La transcriptasa inversa (TI) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es una enzima clave en la replicación del VIH-1 y una diana única y esencial en la terapia antirretroviral. La mayoría de los fármacos antirretrovirales aprobados interfieren con la actividad ADN polimerasa de la enzima. Sin embargo, la resistencia a los fármacos y

**Financiación**

Multidisciplinary approach to blocking SARS-CoV2 entry through antivirals and Decoy-ACE2 fragments. Acrónimo: BlockAce  
**IP:** Ron Geller (Coordinador), Grupo de nucleósidos (participante)  
**Entidad financiadora:** Santander FONDO SUPERA COVID 19

**SAF2016-81856-REDT**

Red temática de antivirales frente a enfermedades arbovirales (REARBOVIR)  
**IP:** María Jesús Pérez-Pérez. Coordinadora de la Red  
**Entidad financiadora:** Plan estatal I+D+i.Redes de Excelencia Plan Nacional

**S2018/BAA-4370**

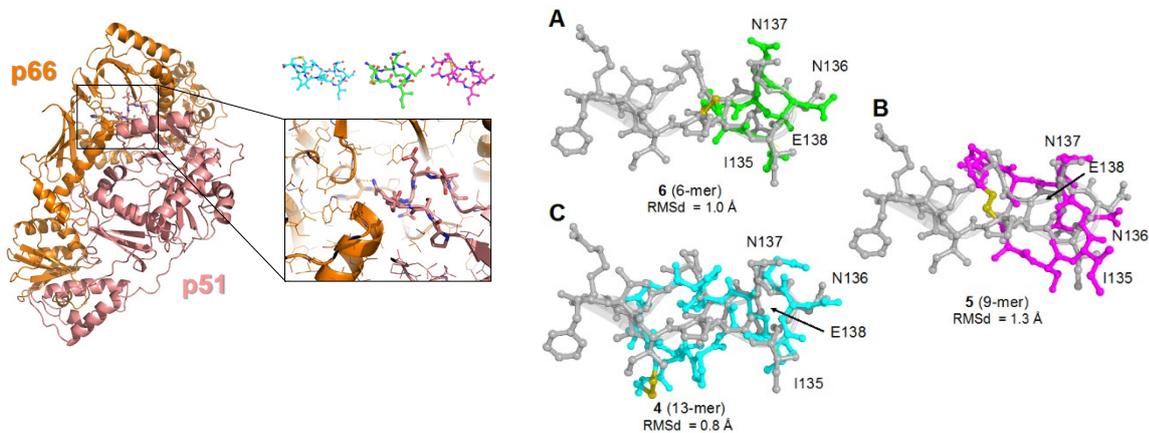
Proyecto PLATESA2-CM (2018-2021)  
**IP:** Antonio Jiménez (Coordinador), Sonsoles Velázquez y María José Camarasa (Participantes como grupo asociado)  
**Entidad financiadora:** Consejería de Educación e Investigación de la Comunidad de Madrid

otros efectos secundarios no deseados hacen necesario la identificación de nuevos tipos de inhibidores que interactúen con esta enzima mediante mecanismos alternativos. Dado que la TI del VIH-1 es un heterodímero obligado (formado por las subunidades p66 y p51), la inhibición del proceso de dimerización constituye un enfoque nuevo y alternativo de inhibición respecto a los inhibidores convencionales de la TI. La inhibición de la dimerización de la enzima es un reto importante. Existen muy pocos ejemplos en la

literatura de este tipo de inhibidores. Se han descrito algunos péptidos cortos que mimetizan áreas de contacto de dos regiones interfaciales del heterodímero p66/p51, tales como péptidos ricos en triptófano derivados del subdominio de conexión de p66 y péptidos derivados del dominio RNasa H de p66 y el subdominio del pulgar p51 que inhiben la TI del VIH-1. Una tercera zona de interacción de p66/p51 es la denominada asa  $\beta$ 7- $\beta$ 8 de la subunidad p51 que juega un papel clave en la estabilidad del heterodímero p51/p66 y por tanto en la dimerización de la enzima y podría ser una diana farmacológica novedosa y atractiva para la inhibición de la TI. Un segmento de dicha asa contiene una secuencia (SINNETPG) que es única para la TI del VIH-1. Trabajos previos en nuestro grupo de investigación, incluyendo mutagénesis dirigida, nos inspiraron el diseño de novedosos péptidos “minimalistas” conformacionalmente restringidos que contienen parte de la secuencia del asa  $\beta$ 7- $\beta$ 8. En este trabajo se describe su síntesis,

evaluación biológica, estudios conformacionales de RMN y de dinámica molecular a fin de explicar las diferencias de actividad encontradas entre los péptidos lineales y los cíclicos. Los péptidos cíclicos que mimetizan gran parte del asa  $\beta$ 7/ $\beta$ 8 fueron capaces de inhibir la dimerización de la enzima, desestabilizando el heterodímero, así como de inhibir moderadamente “in vitro” la actividad de ADN polimerasa de la enzima. En cuanto a su estructura, incluso en ausencia de la enzima, los péptidos cíclicos adoptan, en disolución, una conformación global muy similar a la del asa  $\beta$ 7- $\beta$ 8 en la proteína nativa, conservando algunos de los enlaces de hidrógeno intramoleculares presentes en el asa.

Estos resultados constituyen la prueba de concepto de que el “hotspot” (asa  $\beta$ 7- $\beta$ 8) de la interfaz de dimerización p66-p51, región inexplorada hasta el momento, es una diana farmacológica “druggable” que puede conducir al desarrollo de nuevos inhibidores de la dimerización de la TI del VIH-1.



**Figura 1.** Inhibidores de la dimerización de la TI del VIH-1: (Izquierda) Péptidos conformacionalmente restringidos diseñados para mimetizar el asa  $\beta$ 7/ $\beta$ 8 de la subunidad p51 de la interfaz de dimerización p66/p51 de la enzima. (Derecha) Superposición del asa  $\beta$ 7/ $\beta$ 8 (gris) de una estructura cristalina de la TI de HIV-1 y las estructuras en disolución, determinadas mediante RMN, de los péptidos sintetizados (verde, magenta y cian)

## ***N*-benzyl 4,4-disubstituted piperidines as a potent class of influenza H1N1 virus inhibitors showing a novel mechanism of hemagglutinin fusion peptide interaction.**

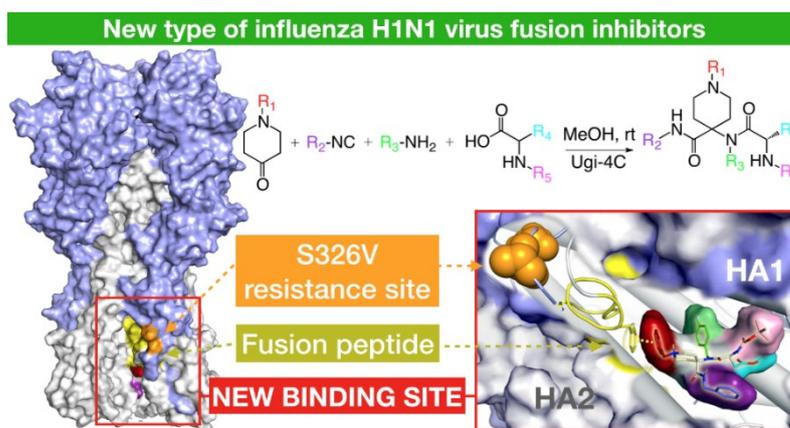
Cada año, los virus influenza A y B, causantes de la gripe, son responsables de 3-5 millones de casos graves y de 290.000 a 650.000 muertes en todo el mundo. La vacunación contra influenza está limitada por una baja efectividad y la necesidad de una inyección anual. Como estrategia complementaria, se emplea la terapia antiviral para tratar y prevenir infecciones graves de influenza, que generalmente desarrollan personas mayores, enfermos crónicos u hospitalizados. Actualmente, los inhibidores de la neuraminidasa son los únicos fármacos eficaces frente a influenza. Por lo tanto, existe una urgente necesidad de disponer de nuevos inhibidores de influenza con mecanismos de acción diferentes.

La glicoproteína trimérica hemaglutinina (HA) es una atractiva diana farmacológica ya que ejerce un papel esencial y doble en el proceso de entrada del virus mediando la unión y entrada del virus en la célula por endocitosis.

A lo largo de los años, se han explorado diversos inhibidores de HA, bien para interferir la interacción HA-célula huésped mediante la unión al bolsillo de unión del ácido siálico, o para prevenir el proceso de fusión de la membrana. Los inhibidores de fusión de HA pueden, al menos en teoría, unirse a diferentes bolsillos en la HA. Hasta el momento, se han identificado y validado dos sitios de unión en la región del tallo HA1-HA2.

En este trabajo se describe la síntesis y evaluación antiviral de 40 piperidinas Nbencil-4,4-disustituidas, que se sintetizaron fácilmente mediante una reacción Ugi de cuatro componentes. Varios de los compuestos mostraron una actividad en el rango micromolar bajo frente a la replicación del virus influenza A/H1N1 (cepa A/PR/8/34) pero no frente al subtipo A/H3N2. Los estudios mecanísticos incluyendo la selección y caracterización de cepas resistentes a los virus y los ensayos de policarición con el compuesto más activo indican que estamos ante una nueva clase de inhibidores de fusión HA-específicos de H1. En el trabajo se propone que la actividad inhibidora podría explicarse mediante la unión a un nuevo sitio en la subunidad HA2 cerca del péptido de fusión incluso interaccionando con éste, sitio inexplorado hasta el momento para el diseño de inhibidores de fusión del virus influenza. El modelo de unión propuesto racionalizó con éxito los resultados de los estudios SAR y la selectividad observada frente a la cepa del virus influenza A/PR/8/34.

A pesar de que la eficacia antiviral de los compuestos se limita, hasta el momento, al virus A/PR/8/34 H1N1, su modo de unión único propuesto, podría dar lugar a un mecanismo de inhibición alternativo respecto al de otras moléculas pequeñas como inhibidores de fusión descritos en la literatura, mediante la estabilización directa del péptido de fusión. Estos resultados convierten a este nuevo tipo de inhibidores en herramientas químicas interesantes para explorar y profundizar en el proceso molecular de fusión.



**Figura 2.** Nuevo tipo de inhibidores de fusión de la HA del virus influenza H1N1 que se unen en un nuevo e inexplorado bolsillo en la HA interfiriendo con el péptido de fusión

## Scaffold simplification strategy leads to a novel generation of dual HIV and enterovirus-A71 entry inhibitors

En 2016 nuestro grupo de investigación publicó la síntesis y evaluación biológica de una familia de inhibidores duales de la entrada de VIH y enterovirus 71 (EV71), un virus neurotrópico con potencial pandémico para el que no hay fármacos aprobados en la actualidad. El prototipo es el compuesto AL-385 para el que se demostró que inhibe la entrada de VIH y EV71 en la célula huésped. En el presente trabajo se describe la síntesis de nuevos análogos truncados de AL-385 con tan solo 3 y 4 residuos de Trp respectivamente en la periferia. Los prototipos son el compuesto tripodal AL-470 y el tetrapodal AL-471.

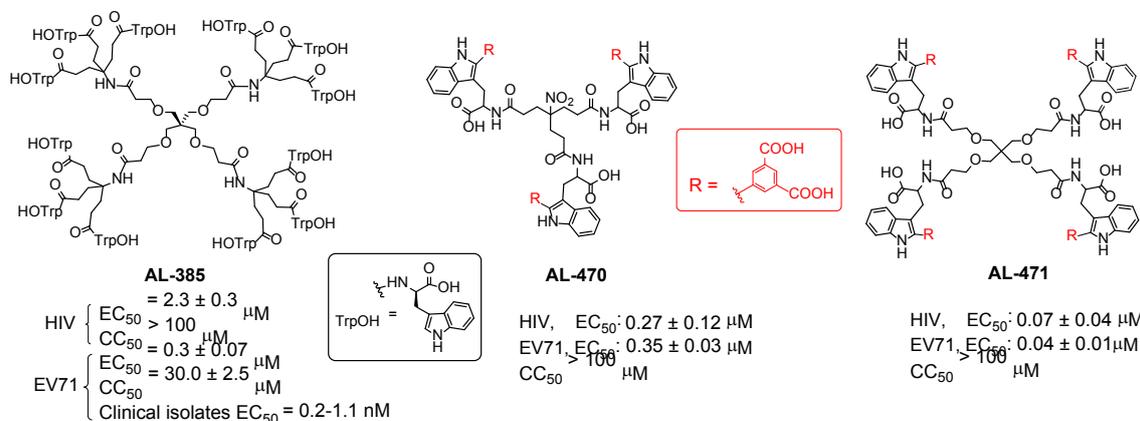
**Patentes**

Péptidos que contienen D-alanina (D-ala) o aminoalcoholes relacionados

**Inventores:** F. García del Portillo, G. Rico Pérez, E. Ramos Marqués, A. San-Félix, S. Velázquez, S. de la Puente, E. García Doyagüez, S. de Castro, G. Pucciarelli

**Titulares:** CSIC-UAM

**Fecha de prioridad:** 10/11/2020



Ambos compuestos, y en particular AL-471, inhiben de forma potente (concentraciones en rango nano-picomolar) y selectiva la replicación de EV-A71, resultando 10 y 100 más potentes frente a VIH y EV71 que AL-385 y poco tóxicos. Además, tienen un peso molecular considerablemente menor y su síntesis es más sencilla. Estudios de relaciones estructura-actividad demostraron que la presencia de los anillos de isoftaloilo (3,5-dihidroxifenilo) en la posición C2 de cada anillo de indol es crítica para la actividad. Además, estudios de Plasmón de Superficie (SPR), crio-microscopía electrónica y modeling han demostrado que al igual que el dendrímero AL-385, los compuestos AL-470 y AL-471, son también inhibidores de entrada que interaccionan con la superficie viral (glicoproteína gp120 y proteína VP1 de la cápsida de EV71).

En resumen, este trabajo, nos ha permitido identificar una nueva familia de inhibidores de entrada de VIH y EV71 con la que el grupo de investigación pretende seguir trabajando.

### Acuerdos de transferencia de material (MTA) firmados durante el 2020 en los que está implicado el grupo de nucleósidos del IQM-CSIC.

Se ha firmado un MTA con la Universidad de Alcalá (UAH) y la empresa farmacéutica GLAXOSMITHKLINE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO SL en el que la UAH evaluará la LeishBox, colección de 192 compuestos con actividad leishmanicida potente de la empresa, frente a una diana novedosa la Trypanotión sintetasa-amidasa de *Leishmania infantum* (*Li-TryR*) y el IQM colaborará en el diseño y síntesis de nuevas moléculas que puedan surgir de los resultados obtenidos de dicha evaluación. (2) Asimismo, se ha firmado un segundo MTA con la Katholieke Universiteit Leuven (Bélgica), el Scripps Research Institute (USA), la Universidad de Barcelona y la University of Istanbul (Turquía) en el que se han enviado diversas moléculas pequeñas inhibidores del proceso de fusión de la HA, entre los que se encuentran las piperidinas identificadas en el IQM mencionadas anteriormente, para su cocristalización con la hemaglutinina del virus influenza por el equipo del Prof. Ian A. Wilson del Scripps Research Institute (USA). La información obtenida puede ser muy relevante en la optimización y desarrollo de nuevos inhibidores de fusión del virus influenza.

Publicaciones destacadas 2020
B. Martínez-Gualda, L. Sun, O. Martí-Marí, S. Noppen, R. Abdelnabi, C.M. Bator, E. Quesada, L. Delang, C. Mirabelli, H. Lee, D. Schols, J. Neyts, S. Hafenstein, M.J. Camarasa, F. Gago, Ana San-Félix. <b>Scaffold simplification strategy leads to a novel generation of dual HIV and enterovirus-A71 entry inhibitors.</b> J. Med. Chem. 63, 349-368 (2020)
P.A. Sánchez-Murcia, S. de Castro, C. García-Aparicio, M.A. Jiménez, A. Corona, E. Tramontano, N. Sluis-Cremer, L. Menéndez-Arias, S. Velázquez, F. Gago, M.J. Camarasa. <b>Peptides Derived from the <math>\beta 7/\beta 8</math> loop of HIV-1 Reverse Transcriptase p51 Subunit as “Hotspot-Targeted” Dimerization Inhibitors.</b> ACS Med. Chem. Lett. 11, 811-817 (2020).
A. Fikatas, P. Vervaeke, B. Martínez-Gualda, O. Martí-Marí, S. Noppen, E. Meyen, M.J. Camarasa, A. San-Félix, C. Pannecouque, D. Schols. <b>Tryptophan trimers and tetramers inhibit dengue and Zika virus replication by interfering with viral attachment processes.</b> Antimicrob. Agents Chemother. 64 (3) e02130-19 (2020)
S. de Castro, T. Ginex, E. Vanderlinden, M. Laporte, A. Stevaert, J. Cumella, F. Gago, M.J. Camarasa, F.J. Luque, L. Naesens, S. Velázquez. <b>N-benzyl 4,4-disubstituted piperidines as a potent class of influenza H1N1 virus inhibitors showing a novel mechanism of hemagglutinin fusion peptide interaction.</b> Eur. J. Med. Chem. 194, 112223 (2020)
H. de Lucio, M. Toro, M.J. Camarasa, S. Velázquez, F. Gago, A. Jimenez-Ruiz. <b>Pseudoirreversible slow-binding inhibition of trypanothione reductase by a protein-protein interaction disruptor.</b> Br. J. Pharmacol. 177, 5163-5176 (2020)

## Grupo de Peptidomiméticos



### PERSONAL

#### Investigadores de Plantilla

M<sup>a</sup> Rosario González Muñiz

Marta Gutiérrez Rodríguez

M<sup>a</sup> del Rosario Herranz Herranz

Mercedes Martín Martínez

M<sup>a</sup> Jesús Pérez de Vega

Investigador Científico

Científico Titular

Investigador Científico

Científico Titular

Científico Titular

#### Personal asociado

M<sup>a</sup> Ángeles Bonache de Marcos

Persona laboral

#### Post Doctorales

Sergio Algar Lizana

Francisco F. Castro Navas

Contratado

Contratado

#### Personal en Formación

Carolina Izquierdo García

Cristina Martín Escura

Paula Olalla Pérez

Alejandro Plaza Cayon

Predoctoral contratado

Predoctoral contratado

Contrato Garantía Juvenil

JAE-Intro/contratado

#### Técnico de Laboratorio

Jessy Andrea Medina Fuentes

Contratado

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Dentro del campo de Peptidomiméticos, en los últimos años, el grupo ha centrado su actividad en las siguientes líneas investigación: a) obtención de moduladores de interacciones proteína-proteína implicadas en neurodegeneración y sistema cardiovascular; b) modulación de canales iónicos y proteínas asociadas, en la búsqueda de nuevos agentes analgésicos, antitumorales, cardiovasculares y neuroprotectores; c) biosensores fluorescentes como herramientas para el estudio de interacciones proteína-proteína. En junio de 2020 nos unimos a otros grupos del CSIC para luchar contra la COVID-19, inicialmente facilitando compuestos de nuestra colección interna para la evaluación biológica en SARS-CoV-2. En este último contexto, los esfuerzos del grupo se están centrando actualmente en la optimización de los prototipos encontrados, para la identificación de nuevos candidatos preclínicos con actividad antiviral frente a coronavirus.

Además, el grupo trabaja en investigación transversal en química biológica, para el desarrollo de nuevas herramientas de utilidad general en el campo de los peptidomiméticos, incluyendo metodologías de modelización molecular, cribado virtual, generación de diversidad molecular y diseño y síntesis de miméticos de estructura secundaria.

En cuanto al tipo de compuestos, el grupo tiene experiencia tanto en péptidos como en moléculas pequeñas. Las caracterizaciones biofísicas y las evaluaciones biológicas de las moléculas preparadas se realizan normalmente con la asistencia de grupos externos, nacionales e internacionales.

Son constantes del grupo la colaboración con empresas del sector farmacéutico y biotecnológico, así como la formación multidisciplinar de jóvenes investigadores.

### Financiación

#### PID2019-104366RB-C22

Nuevas herramientas moleculares para descifrar los canales Kv1.5 y Kv4.3 involucrados en fibrilación auricular.

**IP:** Dra. Marta Gutiérrez Rodríguez

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan Nacional

#### CSIC-COVID19-153

Targeting coronavirus proteases for the identification of new antivirals: structure-guided bimodal approaches.

**IP:** Dras. Rosario González Muñiz y Marta Gutiérrez Rodríguez

**Entidad financiadora:** CSIC

#### RTI2018-097189-B-C22

Un modelo pre-clínico in vitro de nociceptores humanos para investigar el dimorfismo sexual en migraña crónica y rastrear candidatos a fármacos

**IP:** Dra. Rosario González Muñiz, Dra. Mercedes Martín Martínez (grupo IQM)

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Plan Nacional

#### RED2018-102628-T

Red española de canales iónicos

**IP IQM:** Rosario González Muñiz

**Coordinador:** Antonio Ferrer-Montiel (UMH)

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

#### RED2018-102417-T

Red de péptidos en biomedicina y nanociencia

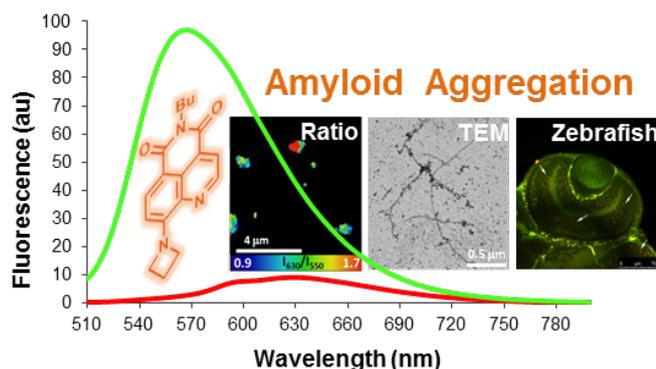
**IP:** Eugenio Vazquez Sentis

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

## ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

En relación a nuestras actividades dedicadas a la búsqueda de moduladores de canales iónicos, destacan dos nuevas familias de compuestos heterocíclicos con actividad potente y selectiva como antagonista de canales TRPM8. Estas investigaciones han permitido demostrar la actividad *in vivo* de una nueva  $\beta$ -lactama para inhibir la alodinia al frío inducida por quimioterapia (oxaliplatino). Además, algunas de estas  $\beta$ -lactamas mostraron actividad antitumoral no específica. Se vislumbró también que la configuración de estos compuestos es importante para la actividad TRPM8 y que, según estudios teóricos, pueden interactuar con el canal en un punto distinto al de otros antagonistas. Una parte de los resultados obtenidos en 2020 se han publicado en **Sci. Rep. 2020, 10, 14154**.

En la línea de biosensores fluorescentes para el estudio de interacciones proteína-proteína, se han mejorado significativamente las propiedades solvatocrómicas de nuestros fluoróforos derivados de quinolimida, habiendo obtenido biosensores muy efectivos para la detección temprana de la agregación del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ). Estos sensores han permitido la detección e identificación de oligómeros tempranos de  $A\beta$ , la especie más citotóxica en la enfermedad de Alzheimer. Mediante la utilización de técnicas novedosas de microscopia de fluorescencia multidimensional, con excitación por uno o dos fotones los nuevos fluoróforos han permitido la visualización de cuerpos de inclusión proteínicos en peces zebra con daño cerebral inducido por la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. Estos resultados se publicaron en **ACS Sensors, 2020, 5, 2792-2799**.



Durante el año 2020, una de las actividades más destacadas del grupo de Peptidomiméticos ha sido la investigación realizada dentro de la Plataforma Salud Global del CSIC. Nuestro objetivo general era generar conocimiento e identificar candidatos preclínicos efectivos como fuente de nuevos antivirales frente a SARS-CoV2, causante de la pandemia de COVID-19. Dentro de esta investigación, que ha supuesto un esfuerzo importante de todo el personal del grupo, se han identificado tres familias de compuestos, cuyo desarrollo se encuentra en distintas etapas del proceso

### Financiación

PIE 201980E030

Modulación directa o indirecta de canales TRP

IP: Dra. Rosario González Muñiz

Entidad financiadora: CSIC

IND2017/BMD-7673

Desarrollo preclínico de antagonistas de canales TRPM8 para el tratamiento de la alodinia asociada a quimioterapia antitumoral

IP: Dra. Rosario González Muñiz

Entidad financiadora: Comunidad de Madrid

PIE 201880E109

Desarrollo de pequeñas moléculas y biosensores para el estudio de interacciones proteína-proteína

IP: Dra. Mercedes Martín Martínez

Entidad financiadora: CSIC

de descubrimiento de nuevos fármacos. Como resultado de estas investigaciones se han presentado dos patentes europeas EP20382647 (Julio 2020); EP20382973 (Noviembre 2020).



### Patentes

Compounds for use in the treatment of viral infections by virus of the family coronaviridae.

**Número patente:** EP20382973

**Inventores:** Marta Gutiérrez Rodríguez, Rosario Herranz, Pablo Gastaminza, Urtzi Garaigorta

**Titulares:** CSIC

**Fecha de prioridad:** 11/11/2020

Haloacetamidas derivadas de antenas de lantánidos y su aplicación como reactivos de marcaje de la luminiscencia de lantánidos.

**Número patente:** P202030074

**Inventores:** M. R. Herranz Herranz, F. J. Fueyo González, J. A. González Vera.

**Titulares:** CSIC; Universidad de Granada

**Fecha de prioridad:** 31/01/2020

Derivados de 8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidrociclopenta[de]quinolina y su aplicación como reactivos de marcaje de la luminiscencia de lantánidos.

**Número patente:** P202030075

**Inventores:** R. Herranz, F. Fueyo, M. Gutiérrez-Rodríguez, C. Izquierdo, J.A. Gonzalez-Vera, A. Orte, E. Garcia, M. V. Cano.

**Titulares:** CSIC, Universidad de Granada.

### Publicaciones destacadas 2020

Fueyo-González, F.; González-Vera, J. A.; Alkorta, I.; Infantes, L.; Jimeno, M. L.; Aranda, P.; Acuna-Castroviejo, D.; Ruiz-Arias, A.; Orte, A.; Herranz, R. **Environment-sensitive probes for illuminating amyloid aggregation in vitro and in zebrafish.** ACS Sensors, 2020, 5, 2792-2799

Fueyo-González, F.; Garcia-Fernandez, E.; Martinez, D.; Infantes, L.; Orte, A.; González-Vera, J. A.; Herranz, R. **Smart lanthanide antennas for sensing water.** Chem. Commun. 2020, 5484-5487.

LLabrés, P.J.; Bonache, M.A.; Martín-Escura, C.; De la Torre-Martínez, R.; Fernández-Carvajal, A.; Fernández-Ballester, G.; Ferrer-Montiel, A.; González-Muñiz, R. **Highly functionalized  $\beta$ -lactams and 2-ketopiperazines as TRPM8 antagonists with antiallodynic activity.** Sci. Rep. 2020, 10, 14154

Pérez de Vega, M.J. Moreno-Fernández, S.; Pontes-Quero, G.M.; González-Amor, M.; Vázquez-Lasa, B.; Sabater-Muñoz, B.; Briones, A.M.; Aguilar, M.R.; Miguel, M.; González-Muñiz, R. **Characterization of Novel Synthetic Polyphenols: Validation of Antioxidant and Vasculoprotective Activities.** Antioxidants 2020, 9(9), 787

# Grupo de Química Biomédica

---



## PERSONAL

### Investigadores de Plantilla

Francisco Sánchez Sancho

Científico Titular

### Personal asociado

José María Cumella Montánchez

Personal Laboral

### Personal en Formación

María Gracia Baquero Gálvez

Ana María González Fuente

Miriam Marín Fernández

Predctoral contratado (Fundación La Caixa)

Predctoral contratado (FPU)

Trabajo de Fin de Máster (TFM)

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Nuestro grupo de investigación trabaja en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos y herramientas farmacológicas, dirigidos al tratamiento y diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Empleamos modernas metodologías de síntesis orgánica, así como herramientas y conceptos innovadores propios de la investigación en química médica, para su posterior aplicación en medicina.

Colaboramos con grupos de investigación en las áreas de química, biología, medicina y nanotecnología para el diseño y desarrollo de nuestros proyectos. Asimismo, establecemos contratos de apoyo tecnológico con empresas privadas del sector para el desarrollo de proyectos específicos relacionados.

Líneas de investigación:

- Síntesis y desarrollo de nuevos radiotrazadores PET para el diagnóstico in vivo de la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías.
- Nuevos fármacos selectivos frente a células madre tumorales. Una nueva aproximación para el tratamiento del cáncer.

## ACTIVIDAD DESTACADA DEL 2020

La situación excepcional vivida en el año 2020, como consecuencia de la pandemia mundial debida al coronavirus SARS-CoV-2, afectó de forma significativa a las investigaciones desarrolladas en nuestro grupo de investigación:

- Los estudiantes que se encontraban realizando sus trabajos de fin de Máster (TFM) en el laboratorio tuvieron que abandonar su actividad experimental y desarrollar su trabajo de forma teórica y presentadas de manera telemática (Miriam Marín Fernández).
- Los congresos previstos para el año 2020 fueron cancelados (XXVIII RSEQ Reunión Bienal de Química Orgánica).
- Las tesis doctorales en curso se tuvieron que cancelar en lo que se refiere a su desarrollo experimental (María Gracia Baquero Gálvez y Ana María González Fuente). No obstante, una de ellas pudo ser presentada de manera telemática en septiembre (María Gracia Baquero Gálvez).
- Se participó de manera paralela a los proyectos desarrollados en el grupo de investigación, en la solicitud de proyectos relacionados con la temática Covid-19 (Caixa Impulse; CSIC; finalmente no financiados).
- Se contribuyó con la colección de compuestos del grupo de investigación en el envío de muestras para ser evaluadas en los sistemas de cribado no-sesgado basado en cultivos celulares frente a SARS-2-CoV (CNB-CSIC).
- El IP del grupo (Francisco Sánchez) participa activamente en la PTI Salud Global del CSIC, en el grupo de terapias y vacunas, subtemática de Reposicionamiento de Fármacos.

### Financiación

**RTI2018-096520-B-I00**

Derivados de oxindol como ligandos selectivos de tau. Nuevas reacciones de ácidos borónicos en ausencia de metales de transición

**IP:** Aurelio García Csaky, Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid (IP1). Francisco Sánchez Sancho, Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IP2)

**Entidad financiadora:** Ministerio de ciencia, innovación y universidades

## Grupo de Química Teórica

---



### PERSONAL

#### Investigadores de Plantilla

Ibon Alkorta Osoro  
José Elguero Bertolini

Profesión de Investigación  
Profesor de Investigación “ad honorem”

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Estudio de interacciones débiles utilizando técnicas ab initio. El grupo teórico del IQM usa métodos computacionales de modelado molecular para el estudio de interacciones y propiedades químico-físicas. Las principales líneas de investigación del grupo se pueden agrupar en torno a tres áreas distintas de la química teórica y computacional. En primer lugar, la discriminación quiral de moléculas de interés biológico. En segundo lugar, el estudio de interacciones moleculares débiles, como los enlaces hidrógeno-halógeno, las interacciones calcógeno y, recientemente, ha centrado sus esfuerzos en la comprensión de los enlaces pnícógeno. Por último, también trabaja en el estudio de las propiedades de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una gran variedad de sistemas moleculares, por medio de cálculos teóricos.

### Financiación

PGC2018-094644-B-C22

Diseño y Caracterización de nuevos Materiales Moleculares y optimización de fármacos: Sinergia experimento y teoría

IP: Yañez M.

Coordinador IQM: Alkorta I.

Entidad financiadora: Ministerio de ciencia, innovación y universidades

### Publicaciones destacadas 2020

A. Bauzá, I. Alkorta, J. Elguero, T. J. Mooibroek, A. Frontera, "**Spodium Bonds: Noncovalent Interactions Involving Group 12 Elements**" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59, 17482–17487 (2020); *Angew. Chem.*, 132, 17635-17640 (2020).

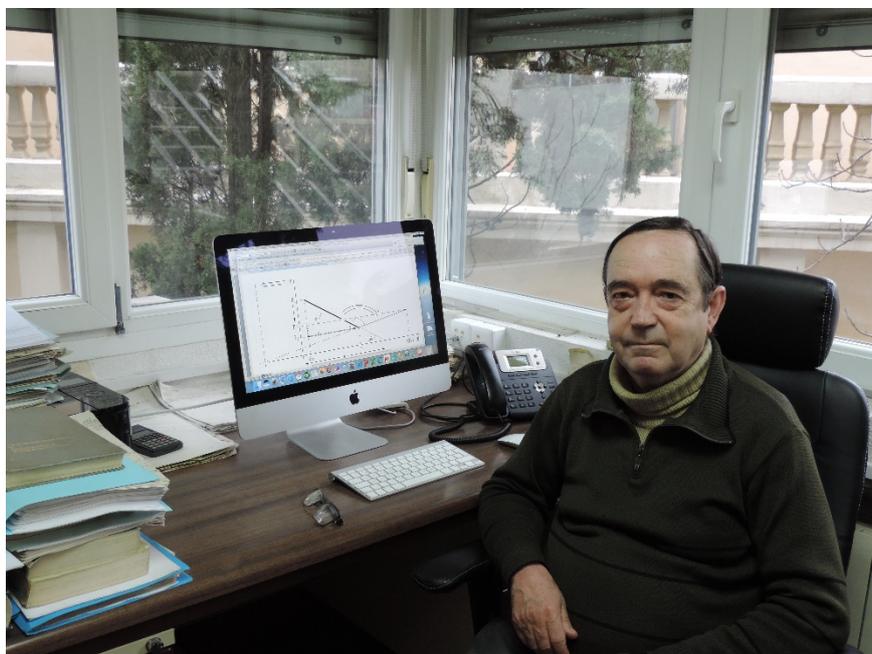
J.E. Del Bene, I. Alkorta, J. Elguero "**Hydrogen bonds and halogen bonds in complexes of carbonates L->C<-L as electron donors to HF and ClF, for L = CO, N2, HNC, PH3, and SH2**", *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 15966-15975 (2020).

I. Alkorta, J. G. Hill, A. C. Legon "**An ab initio investigation of alkali-metal noncovalent bonds B...LiR and B...NaR (R = F, H or CH3) formed with simple Lewis bases B: the relative inductive effects of F, H and CH3**" *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 16421-16430 (2020).

L.M. Azofra, J. Elguero, I. Alkorta "**Stabilisation of dianion dimers trapped inside cyanostar macrocycles**" *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 11348-11353 (2020).

## Grupo de Termoquímica Terapéutica

---



### PERSONAL

#### Investigadores de Plantilla

Francisco Ros Cebriá

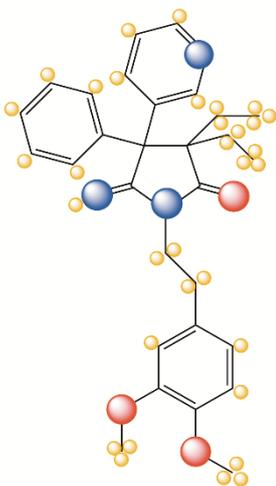
Científico Titular

## ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La termoquímica terapéutica trata de los aspectos termoquímicos, y en general termodinámicos, referentes a los fármacos y a la acción de estos en el organismo. También trata de los aspectos termodinámicos de la actividad de las moléculas biológicas en los procesos bioquímicos implicados en sucesos patológicos o en secuencias metabólicas. Estos aspectos termodinámicos incluyen los calores de reacción química o de interacción entre moléculas y sus correspondientes entropías y energías libres.

La afinidad química, sea como energía libre o como entropía (según las condiciones en que tenga lugar una reacción química) es un indicador de la tendencia a alcanzar el equilibrio final en una reacción química y permite una introspección en la dinámica del proceso en cuanto al tiempo. La entropía específicamente está asociada al tiempo de forma directa. Esto está a su vez en relación con la irreversibilidad termodinámica de los procesos naturales. Los procesos llamados irreversibles en sentido termodinámico tienen lugar precisamente debido a unos estados intermedios en los que el equilibrio termodinámico no puede existir por definición puesto que las transformaciones están mismamente sucediendo. La entropía permite de forma global una evaluación temporal de los procesos biológicos, y está también asociada a la cinética concreta de las transformaciones bioquímicas catalizadas por enzimas así como a la farmacocinética de fármacos.

Nuestras investigaciones consisten en la síntesis química de compuestos orgánicos de molécula pequeña con actividad como fármacos o con



función de metabolitos. Asimismo estudiamos el efecto de estos compuestos en la distribución de otras sustancias en el organismo. Tratamos con compuestos altamente ramificados de elevada lipofilia y que son reguladores del transporte de fármacos o metabolitos a través de la membrana citoplasmática y de la barrera hematoencefálica. Dentro de nuestros compuestos de síntesis se ha de destacar una serie de originales y novedosas **5-imino-2-pirrolinonas fuertemente ramificadas** que tienen dos de los átomos de carbono del anillo heterocíclico completamente ramificados mediante sustituyentes carbonados. La complejidad estructural de estos compuestos les dota de interesantes propiedades biológicas.

Nuestros compuestos ramificados han dado lugar a una serie pionera de artículos que lleva el nombre de los compuestos, "**Branched-Chain Organic Compounds**": Parte 1, F. Ros y J. de la Rosa, "The reaction of  $\alpha$ -bromoisobutyronitrile and nitroalkane anions", *The Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, p. 2868; Parte 10: F. Ros, "Validation of a new method to determine the potential energy of cohesion of an organic crystal with deduction of the heat capacity of the vapour", *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2011, vol. 142, p. 25.

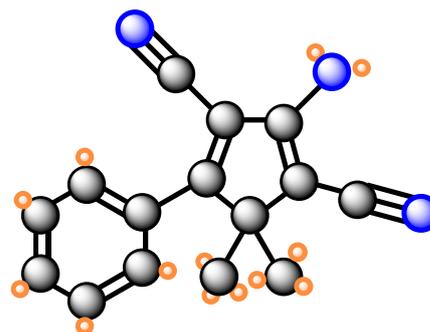
En una faceta estrictamente energética determinamos experimentalmente los calores de combustión y las capacidades caloríficas de moléculas con relevancia farmacológica o bioquímica, moléculas tales como ácidos barbitúricos y bases pirimidínicas. A partir de los calores de combustión se pueden determinar los calores de reacción para otras reacciones de los compuestos, mientras que las capacidades caloríficas son necesarias para la determinación de entropías absolutas. Realizamos cálculos teóricos de propiedades termodinámicas y fisicoquímicas de estos

materiales, propiedades tales como la entropía y la energía potencial de cohesión (energía reticular), utilizando innovadores procedimientos analíticos no convencionales de tipo variacional basados en la termodinámica estadística.

Hemos iniciado una línea puramente teórica sobre el **espacio entropía-tiempo** por su significado en la evaluación de los procesos biológicos en el tiempo. Los resultados más sobresalientes e importantes alcanzados ya en esta línea se recogen en la Memoria Científica correspondiente a 2019.

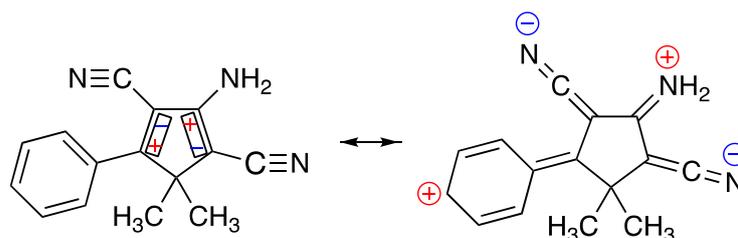
### ACTIVIDAD DESTACADA DE 2020

Destacamos la síntesis del compuesto clave de una serie de ciclopentadienos ramificados, concretamente el **2-amino-1,3-diciano-4-fenil-5,5-dimetil-1,3-ciclopentadieno**, el cual posee el grupo amino y los grupos ciano en una disposición 1-ciano-2-amino-3-ciano (un grupo amino flanqueado por dos grupos ciano) en el anillo de ciclopentadieno. Esta disposición de sustituyentes amino y ciano era desconocida hasta ahora en un ciclopentadieno y dota al compuesto con propiedades excepcionales. Este compuesto lo hemos sintetizado por primera vez en nuestro laboratorio mediante una reacción secuencial de 2-cloroisobutirofenona [ $C_6H_5COC(CH_3)_2Cl$ ] con dos moléculas del anión de malononitrilo ( $N\equiv CCHC\equiv N^-$ ) en el mismo matraz de reacción (one-pot reaction). Esta síntesis en un solo paso conlleva un tipo totalmente nuevo de ciclación carbono-carbono en cascada (tandem reaction), ciclación que tiene lugar en el último paso del mecanismo de formación del compuesto en la reacción. Por su inmediatez y complejidad interna la síntesis de este compuesto constituye una síntesis arquetípica en la química verde y de la sostenibilidad.

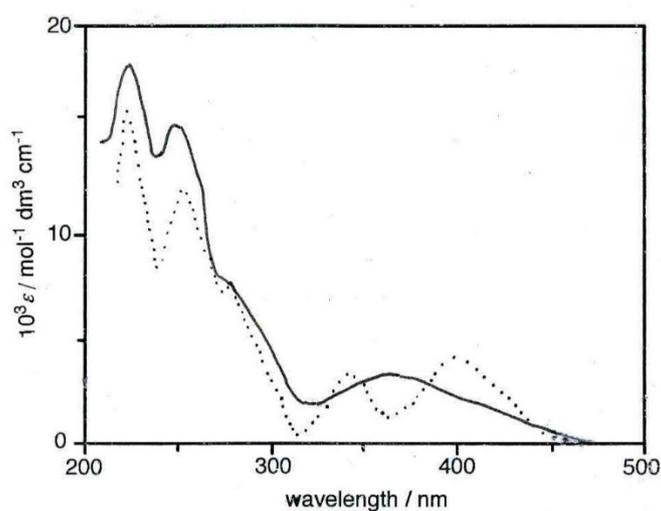


Este ciclopentadieno presenta características excepcionales:

- En llamativo contraste con el ciclopentadieno básico no sustituido, este ciclopentadieno es extraordinariamente estable. Esta sobresaliente estabilidad es debida a la especial disposición de los grupos amino y ciano en el anillo de ciclopentadieno. Esta especial sustitución induce en el anillo una configuración electrónica de tipo **dipolar doble** con los dos dipolos orientados favorablemente de forma opuesta, lo que da lugar a la extraordinaria estabilidad de este ciclopentadieno. Como contraste, la configuración electrónica del anillo es apolar en el inestable ciclopentadieno no sustituido.



- Es un compuesto coloreado, de vivo color amarillo limón intenso, con interesantes características fotofísicas que se manifiestan en el espectro ultravioleta-visible. El color es consecuencia de la transición electrónica  $n \rightarrow \pi^*$  correspondiente a uno de los grupos ciano. Esta transición no es observable para el otro grupo ciano del compuesto debido a que el grupo amino conjugado con este último ciano dispersa espacialmente la densidad electrónica por repulsión ya en el mismo estado fundamental, el cual está no excitado en cuanto a la absorción de luz que tiende a dispersar la densidad electrónica. En el clorhidrato del compuesto, en el que ese efecto del grupo amino está bloqueado por protonación, se observan las dos transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  correspondientes a los dos grupos ciano.



#### Publicaciones destacadas 2020

F. Ros, "The Equivalence of Heat Capacity and Entropy in Adiabatic Systems. Novel Precision Method to Determine the Heat Capacity of Gases by Means of Vapor Pressure", en "Heat Capacity, Theory and Measurement", S. A. Dam (Editor), 2020, pp. 1-26, Nova Science Publishers, New York (USA), ISBN: 978-1-53618-142-5.



**SERVICIOS  
CIENTÍFICO-  
TÉCNICOS**



# Servicio de Interacciones Biofísicas

## PERSONAL

Laura Lagartera Ortiz

Ricardo Laureano Rodríguez

Titulado Superior

Garantía Juvenil



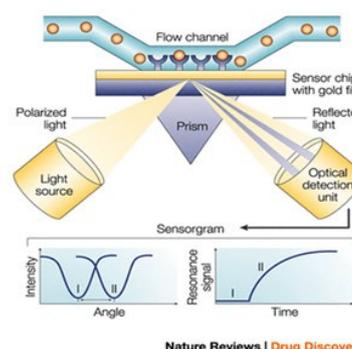
El **Servicio de Resonancia de Plasmón de Superficie (SPR)** del Instituto de Química Médica (IQM) proporciona apoyo al personal investigador del IQM, a otros centros del CSIC y a diversos organismos externos (Universidad, OPIs, Centros privados, etc).

En el campo de la química médica la tecnología SPR es una de las más novedosas puesto que debido a su gran sensibilidad puede detectar interacciones directas del tipo fármaco-diana que no es posible mediante el empleo de otras técnicas.

La unidad dispone de un equipo Biacore X-100 que permite detectar y monitorizar interacciones entre dos o más moléculas en tiempo real sin emplear ningún tipo de marcaje. Los estudios que pueden llevarse a cabo sirven para determinar la especificidad entre dos o más compuestos y/o para caracterizar la cinética y afinidad de dicha interacción. Con el análisis de los datos se obtienen las constantes de velocidad así como de asociación/disociación del complejo formado. También se emplea para estudiar interacciones a diferentes temperaturas.

El ligando es inmovilizado a la superficie de un chip (formado por una

matriz modificada sobre una capa de oro). Cuando se da la interacción entre el analito-ligando se produce un desplazamiento en la intensidad del ángulo reflejado. Este desplazamiento es proporcional al cambio de masa producida sobre la superficie del chip. Todo este proceso se refleja en un sensograma.



Nature Reviews | Drug Discovery

Durante el año 2020, y teniendo en cuenta sus especiales circunstancias, se ha trabajado en la caracterización de diferentes tipos de sistemas. Por una parte, se han realizado 'screenings' de fragmentos como posibles candidatos a fármacos frente a diferentes dianas terapéuticas. En este sentido, cabe destacar el uso del equipo de SPR para identificar posibles candidatos de interacción con la proteína spike de la superficie del virus SAR-Cov2. Para ello se han empleado tanto productos generados en el IQM como otros compuestos y aptameros de empresas y centros de investigación externos.

Por otra parte, se ha continuado con las líneas abiertas de investigación en la que este Servicio tiene un papel relevante, como es el caso de la detección y caracterización de nuevos candidatos en enfermedades como el Alzheimer y otras enfermedades degenerativas, el cáncer o enfermedades producidas por parásitos. Estos resultados se han traducido en un gran apoyo para varios artículos ya publicados y otros que están en preparación, así como su inclusión en trabajos fin de máster y de doctorado.

Por otro lado, se ha firmado un acuerdo con otra empresa nueva, que se suma a las varias que el Servicio tenía

anteriormente. Este hecho está suponiendo un avance en la capacidad de generar productividad en este ámbito, donde, cada vez más, las empresas que se dedican al campo de la química médica están solicitando el Servicio como parte básica de sus líneas de trabajo.

La incorporación del equipo de calorimetría de valoración isoterma (ITC), que se adquirió en 2019 ha ampliado la caracterización de los sistemas y ha aumentado la oferta del Servicio de Interacciones Biofísicas.

Os invitamos a visitar nuestra página web: [http:// www.iqm.csic. es/unidades-de-apoyo/](http://www.iqm.csic.es/unidades-de-apoyo/)

## Servicio de Análisis Instrumental

### PERSONAL

Daniel Sánchez Miguel

Garantía Juvenil

El Servicio de Análisis Instrumental proporciona una labor de apoyo a las tareas de investigación de todo el personal del IQM, así como a otros centros del CSIC y organismos externos (universidad, OPIs, centros privados, etc).

#### **Espectrofotómetro Thermo Scientific Multiskan Spectrum:**

Para el registro de espectros UV-Vis, con lector de cubetas y de placas (de 6 a 384 pocillos).



El trabajo del servicio se centra principalmente en el uso de técnicas analíticas instrumentales para el estudio de compuestos orgánicos. Empleamos la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) a escala analítica para el análisis cualitativo y cuantitativo, y a escala semipreparativa para la purificación de mezclas complejas.

Tenemos además un equipo potenciométrico (Sirius T3) para la evaluación de propiedades físico-químicas como la solubilidad intrínseca, el pKa y el logP.

Por último, disponemos de un espectrofotómetro UV-Vis con lector de cubetas y de placas, que usamos para realizar estudios de solubilidad termodinámica y cinética.

Para ejecutar estas tareas se dispone actualmente de los siguientes equipos:

**LC-MS semipreparativo Waters que incluye:**

- Gestor de muestras (2767 Sample Manager)
- Sistema organizador de fluidos (System Fluidics Organizer)
- Detector de diodos integrados (PDA 2998). Rango: 190-800 nm
- Espectrómetro de masas cuadrupolar (3100 Mass Detector). Rango: 5-2000m/z
- Fuente de ionización ESI (Electrospray)



**Sirius T3, con detector potenciométrico**



**LC-MS Waters equipado con:**

- Módulo cromatográfico (Alliance e2695)
- Detector de diodos integrados (PDA 2996). Rango: 190-800 nm
- Espectrómetro de masas cuadrupolar (Acquity QDa Detector). Rango: 30-1250m/z





**PUBLICACIONES**



1. Ramírez De Arellano, C., Adam, R., Ballesteros-Garrido, R., Abarca, B., Ballesteros, R., Alkorta, I., Elguero, J., Escrivà, E. Erratum: A C( $\pi$ -hole) $\cdots$ Cl-Zn tetrel interaction driving a metal-organic supramolecular assembly (CrystEngComm (2020) 22 (6979-6982) (2020) CrystEngComm, 22 (47), p. 8274.
2. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Probing the structures, binding energies, and spin-spin coupling constants of halogen-bonded Azine:ClF complexes (2020) Chemical Physics Letters, 761, art. no. 137916.
3. Vos, E., Montero-Campillo, M.M., Corral, I., Yáñez, M., Alkorta, I., Elguero, J. From Very Strong to Inexistent Be-Be Bonds in the Interactions of Be<sub>2</sub> with  $\pi$ -Systems (2020) ChemPhysChem, 21 (24), pp. 2701-2708.
4. Alkorta, I., Elguero, J., Oliva-Enrich, J.M., Yáñez, M., Mó, O., Montero-Campillo, M.M. The Importance of Strain (Preorganization) in Beryllium Bonds (2020) Molecules (Basel, Switzerland), 25 (24).
5. Morales, P., Lago-Fernandez, A., Hurst, D.P., Sotudeh, N., Brailoiu, E., Reggio, P.H., Abood, M.E., Jagerovic, N. Therapeutic Exploitation of GPR18: Beyond the Cannabinoids? (2020) Journal of Medicinal Chemistry, 63 (23), pp. 14216-14227.
6. Adrover, J.M., Pellico, J., Fernández-Barahona, I., Martín-Salamanca, S., Ruiz-Cabello, J., Hidalgo, A., Herranz, F. Thrombo-tag, an: In vivo formed nanotracer for the detection of thrombi in mice by fast pre-targeted molecular imaging (2020) Nanoscale, 12 (45), pp. 22978-22987.
7. Caine, B.A., Bronzato, M., Fraser, T., Kidley, N., Dardonville, C., Popelier, P.L.A. Aqueous pKa prediction for tautomerizable compounds using equilibrium bond lengths (2020) Communications Chemistry, 3 (1), art. no. 21.
8. Bonache, M.Á., Martín-Escura, C., de la Torre Martínez, R., Medina, A., González-Rodríguez, S., Francesch, A., Cuevas, C., Roa, A.M., Fernández-Ballester, G., Ferrer-Montiel, A., Fernández-Carvajal, A., González-Muñiz, R. Highly functionalized  $\beta$ -lactams and 2-ketopiperazines as TRPM8 antagonists with antiallodynic activity (2020) Scientific Reports, 10 (1), art. no. 14154.
9. Sánchez-Sanz, G., Trujillo, C., Alkorta, I., Elguero, J. Rivalry between Regium and Hydrogen Bonds Established within Diatomic Coinage Molecules and Lewis Acids/Bases (2020) ChemPhysChem, 21 (22), pp. 2557-2563.
10. Ramírez De Arellano, C., Adam, R., Ballesteros-Garrido, R., Abarca, B., Ballesteros, R., Alkorta, I., Elguero, J., Escrivà, E. A C( $\pi$ -hole) $\cdots$ Cl-Zn tetrel interaction driving a metal-organic supramolecular assembly (2020) CrystEngComm, 22 (42), pp. 6979-6982.
11. Elguero, J., Alkorta, I. A Computational Study of Metallacycles Formed by Pyrazolate Ligands and the Coinage Metals M = Cu(I), Ag(I) and Au(I): (pzM)<sub>n</sub> for n = 2, 3, 4, 5 and 6. Comparison with Structures Reported in the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) (2020) Molecules (Basel, Switzerland), 25 (21).
12. Oliva-Enrich, J.M., Kondo, T., Alkorta, I., Elguero, J., Klein, D.J. Diborane Concatenation Leads to New Planar Boron Chemistry (2020) ChemPhysChem, 21 (21), pp. 2460-2467.
13. Alkorta, I., Elguero, J., Popelier, P.L.A. A relative energy gradient (REG) study of the nitrogen inversion in N-substituted aziridines (2020) Chemical Physics Letters, 758, art. no. 137927.
14. Morales, P., Bruix, M., Jiménez, M.A. Structural insights into  $\beta$ -arrestin/cb1 receptor interaction: Nmr and cd studies on model peptides (2020) International Journal of Molecular Sciences, 21 (21), art. no. 8111, pp. 1-18.

15. Fernández-Carvajal, A., González-Muñiz, R., Fernández-Ballester, G., Ferrer-Montiel, A. Investigational drugs in early phase clinical trials targeting thermotransient receptor potential (thermoTRP) channels (2020) *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 29 (11), pp. 1209-1222.
16. Pozharskii, A.F., Gulevskaya, A.V., Claramunt, R.M., Alkorta, I., Elguero, J. Perimidines: A unique  $\pi$ -amphoteric heteroaromatic system (2020) *Russian Chemical Reviews*, 89 (11), pp. 1204-1260.
17. de Lucio, H., Toro, M.A., Camarasa, M.-J., Velázquez, S., Gago, F., Jiménez-Ruiz, A. Pseudoirreversible slow-binding inhibition of trypanothione reductase by a protein-protein interaction disruptor (2020) *British Journal of Pharmacology*, 177 (22), pp. 5163-5176.
18. Alkorta, I., Elguero, J., Trujillo, C., Sánchez-Sanz, G. Interaction between trinuclear regium complexes of pyrazolate and anions, a computational study (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (21), art. no. 8036, pp. 1-17.
19. Oliva-Enrich, J.M., Alkorta, I., Elguero, J. Hybrid Boron-Carbon Chemistry (2020) *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25 (21).
20. García-Soriano, D., Amaro, R., Lafuente-Gómez, N., Milán-Rois, P., Somoza, Á., Navío, C., Herranz, F., Gutiérrez, L., Salas, G. The influence of cation incorporation and leaching in the properties of Mn-doped nanoparticles for biomedical applications (2020) *Journal of Colloid and Interface Science*, 578, pp. 510-521.
21. Paniagua, N., Girón, R., Goicoechea, C., Martín-Fontelles, M.I., Bagues, A. Maternal separation affects the electrophysiological properties of A $\delta$ -fibres and nociceptive behaviours in male and female mice (2020) *International Journal of Developmental Neuroscience*, 80 (6), pp. 538-546.
22. Trujillo, C., Sánchez-Sanz, G., Elguero, J., Alkorta, I. The Lewis acidities of gold(I) and gold(III) derivatives: a theoretical study of complexes of AuCl and AuCl<sub>3</sub> (2020) *Structural Chemistry*, 31 (5), pp. 1909-1918.
23. González-Naranjo, P., Pérez, C., Girón, R., Sánchez-Robles, E.M., Martín-Fontelles, M.I., Carrillo-López, N., Martín-Vírgala, J., Naves, M., Campillo, N.E., Páez, J.A. New cannabinoid receptor antagonists as pharmacological tool (2020) *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28 (19), art. no. 115672.
24. Perona, A., Ros, M.P., Mills, A., Morreale, A., Gago, F. Distinct binding of cetirizine enantiomers to human serum albumin and the human histamine receptor H1 (2020) *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34 (10), pp. 1045-1062.
25. Bauzá, A., Alkorta, I., Elguero, J., Mooibroek, T.J., Frontera, A. Spodium Bonds: Noncovalent Interactions Involving Group 12 Elements (2020) *Angewandte Chemie - International Edition*, 59 (40), pp. 17482-17487.
26. Fueyo-González, F., González-Vera, J.A., Alkorta, I., Infantes, L., Jimeno, M.L., Aranda, P., Acuña-Castroviejo, D., Ruiz-Arias, A., Orte, A., Herranz, R. Environment-Sensitive Probes for Illuminating Amyloid Aggregation in Vitro and in Zebrafish (2020) *ACS Sensors*, 5 (9), pp. 2792-2799.
27. Codony, S., Pujol, E., Pizarro, J., Feixas, F., Valverde, E., Loza, M.I., Brea, J.M., Saez, E., Oyarzabal, J., Pineda-Lucena, A., Pérez, B., Pérez, C., Rodríguez-Franco, M.I., Leiva, R., Osuna, S., Morisseau, C., Hammock, B.D., Vázquez-Carrera, M., Vázquez, S. 2-Oxaadamant-1-yl Ureas as Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors: In Vivo Evaluation in a Murine Model of Acute Pancreatitis (2020) *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (17), pp. 9237-9257.

28. Morales, P., Curtis, N.L., Zárate, S.G., Bastida, A., Bolanos-Garcia, V.M. Interfering with mrna methylation by the 2' o-methyltransferase (Nsp16) from sars-cov-2 to tackle the covid-19 disease (2020) *Catalysts*, 10 (9), art. no. 1023, pp. 1-13.
29. Fonseca-Berzal, C., Da Silva, C.F., Batista, D.D.G.J., De Oliveira, G.M., Cumella, J., Batista, M.M., Peres, R.B., Silva Da Gama Nefertiti, A., Escario, J.A., Gómez-Barrio, A., Arán, V.J., Soeiro, M.D.N.C. Activity profile of two 5-nitroindazole derivatives over the moderately drug-resistant *Trypanosoma cruzi* y strain (DTU TcII): In vitro and in vivo studies (2020) *Parasitology*, 147 (11), pp. 1216-1228.
30. Uranga, J.A., Martínez, V., Abalo, R. Mast cell regulation and irritable bowel syndrome: Effects of food components with potential nutraceutical use (2020) *Molecules*, 25 (18), art. no. 4314.
31. Rutjes, F.P.J.T., Goya, P. Past, Present and Future of the European Chemical Society (EuChemS) (2020) *Chemistry - A European Journal*, 26 (48), pp. 10909-10911.
32. Herrera-Arozamena, C., Estrada-Valencia, M., Martí-Marí, O., Pérez, C., de la Fuente Revenga, M., Villalba-Galea, C.A., Rodríguez-Franco, M.I. Optical control of muscular nicotinic channels with azocuroniums, photoswitchable azobenzenes bearing two N-methyl-N-carbocyclic quaternary ammonium groups (2020) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, art. no. 112403.
33. Fueyo-González, F., Fernández-Gutiérrez, M., García-Puentes, D., Orte, A., González-Vera, J.A., Herranz, R. Naphthalimide-based macrophage nucleus imaging probes (2020) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, art. no. 112407.
34. Morales, P., Jagerovic, N. Novel approaches and current challenges with targeting the endocannabinoid system (2020) *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15 (8), pp. 917-930.
35. Elguero, J., Alkorta, I., Del Bene, J.E. Calculated coupling constants  $1J(X-Y)$  and  $1K(X-Y)$ , and fundamental relationships among the reduced coupling constants for molecules  $HmX-YHn$ , with  $X, Y = 1H, 7Li, 9Be, 11B, 13C, 15N, 17O, 19F, 31P, 33S, \text{ and } 35Cl$  (2020) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 58 (8), pp. 727-732.
36. Alkorta, I., Elguero, J., Oliva-Enrich, J.M. Complexes between bicyclic boron derivatives and dihydrogen: the importance of strain (2020) *Structural Chemistry*, 31 (4), pp. 1273-1279.
37. Marín-Luna, M., Claramunt, R.M., López, C., Pérez-Torralla, M., Sanz, D., Reviriego, F., Alkorta, I., Elguero, J. A GIPAW versus GIAO-ZORA-SO study of  $^{13}C$  and  $^{15}N$  CPMAS NMR chemical shifts of aromatic and heterocyclic bromo derivatives (2020) *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, 108, art. no. 101676.
38. Michalska, P., León, R. When it comes to an end: Oxidative stress crosstalk with protein aggregation and neuroinflammation induce neurodegeneration (2020) *Antioxidants*, 9 (8), art. no. 740, pp. 1-34.
39. Alghamdi, A.H., Munday, J.C., Campagnaro, G.D., Gurvic, D., Svensson, F., Okpara, C.E., Kumar, A., Quintana, J., Abril, M.E.M., Milić, P., Watson, L., Paape, D., Settimo, L., Dimitriou, A., Wielinska, J., Smart, G., Anderson, L.F., Woodley, C.M., Kelly, S.P.Y., Ibrahim, H.M.S., Hulpia, F., Al-Salabi, M.I., Eze, A.A., Sprenger, T., Teka, I.A., Gudín, S., Weyand, S., Field, M., Dardonville, C., Tidwell, R.R., Carrington, M., O'Neill, P., Boykin, D.W., Zachariae, U., De Koning, H.P. Positively selected modifications in the pore of TBAQP2 allow pentamidine to enter *trypanosoma brucei* (2020) *eLife*, 9, art. no. e56416, pp. 1-33.
40. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Hydrogen bonds and halogen bonds in complexes of carbones  $L \rightarrow C \leftarrow L$  as electron donors to HF and ClF, for  $L = CO, N_2, HNC, PH_3, \text{ and } SH_2$  (2020) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22 (28), pp. 15966-15975.

41. Alkorta, I., Hill, J.G., Legon, A.C. An: Ab initio investigation of alkali-metal non-covalent bonds  $B\cdots LiR$  and  $B\cdots NaR$  ( $R = F, H$  or  $CH_3$ ) formed with simple Lewis bases  $B$ : The relative inductive effects of  $F, H$  and  $CH_3$  (2020) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22 (28), pp. 16421-16430.
42. Ferrer, M., Montero-Campillo, M.M., M $\acute{o}$ , O., Y $\acute{a}$ ñez, M., Alkorta, I., Elguero, J. Bonding between electron-deficient atoms: Strong Lewis-acid character preserved in  $X-Y-X$  ( $X = B, Al$ ;  $Y = Be, Mg$ ) bridges (2020) *New Journal of Chemistry*, 44 (27), pp. 11870-11878.
43. Quiñonero, D., Alkorta, I., Elguero, J. Metastable Dianions and Dications (2020) *ChemPhysChem*, 21 (14), pp. 1597-1607.
44. Alkorta, I., Elguero, J., Del Bene, J.E., M $\acute{o}$ , O., Montero-Campillo, M.M., Y $\acute{a}$ ñez, M. Mutual Influence of Pnictogen Bonds and Beryllium Bonds: Energies and Structures in the Spotlight (2020) *Journal of Physical Chemistry A*, 124 (28), pp. 5871-5878.
45. Fernández-Afonso, Y., Salas, G., Fernández-Barahona, I., Herranz, F., Gr $\ddot{u}$ ttner, C., Mart $\acute{i}$ nez de la Fuente, J., del Puerto Morales, M., Guti $\acute{e}$ rriz, L. Smartphone-Based Colorimetric Method to Quantify Iron Concentration and to Determine the Nanoparticle Size from Suspensions of Magnetic Nanoparticles (2020) *Particle and Particle Systems Characterization*, 37 (7), art. no. 2000032.
46. Acosta, J., Del Arco, J., Pisabarro, V., Gago, F., Fern $\acute{a}$ ndez-Lucas, J. N-Ribosyltransferase From *Archaeoglobus veneficus*: A Novel Halotolerant and Thermostable Biocatalyst for the Synthesis of Purine Ribonucleoside Analogs (2020) *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, art. no. 593.
47. Alkorta, I., Silva, A.F., Popelier, P.L.A. An Interacting Quantum Atoms (IQA) and Relative Energy Gradient (REG) Study of the Halogen Bond with Explicit Analysis of Electron Correlation (2020) *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25 (11).
48. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Unusual Complexes of  $P(CH)_3$  with  $FH$ ,  $ClH$ , and  $ClF$  (2020) *Molecules*, 25 (12), art. no. 2846.
49. Azofra, L.M., Elguero, J., Alkorta, I. Stabilisation of dianion dimers trapped inside cyanostar macrocycles (2020) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22 (20), pp. 11348-11353.
50. Fueyo-Gonz $\acute{a}$ lez, F., Garcia-Fernandez, E., Mart $\acute{i}$ nez, D., Infantes, L., Orte, A., Gonz $\acute{a}$ lez-Vera, J.A., Herranz, R. Smart lanthanide antennas for sensing water (2020) *Chemical Communications*, 56 (41), pp. 5484-5487.
51. Miranda, M.O., Duarte, D.J.R., Alkorta, I. Anion-Anion Complexes Established between Aspartate Dimers (2020) *ChemPhysChem*, 21 (10), pp. 1052-1059.
52. de Castro, S., Ginex, T., Vanderlinden, E., Laporte, M., Stevaert, A., Cumella, J., Gago, F., Camarasa, M.J., Luque, F.J., Naesens, L., Velazquez, S. N-benzyl 4,4-disubstituted piperidines as a potent class of influenza H1N1 virus inhibitors showing a novel mechanism of hemagglutinin fusion peptide interaction (2020) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 194, art. no. 112223.
53. Espadinha, M., Viejo, L., Lopes, R.M.R.M., Herrera-Arozamena, C., Molins, E., dos Santos, D.J.V.A., Gon $\c{c}$ alves, L., Rodr $\acute{i}$ guez-Franco, M.I., R $\acute{i}$ os, C.D.L., Santos, M.M.M. Identification of tetracyclic lactams as NMDA receptor antagonists with potential application in neurological disorders (2020) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 194, art. no. 112242.
54. S $\acute{a}$ nchez-Murcia, P.A., de Castro, S., Garc $\acute{i}$ a-Aparicio, C., Jim $\acute{e}$ nez, M.A., Corona, A., Tramontano, E., Sluis-Cremer, N., Men $\acute{e}$ ndez-Arias, L., Vel $\acute{a}$ zquez, S., Gago, F., Camarasa, M.-J. Peptides mimicking the  $\beta 7/\beta 8$  loop of HIV-1 reverse transcriptase p51 as "hotspot-targeted" dimerization inhibitors (2020) *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11 (5), pp. 811-817.

55. Alkorta, I., Elguero, J., Oliva-Enrich, J.M. Hydrogen vs. halogen bonds in 1-halo-closo-carboranes (2020) *Materials*, 13 (9), art. no. 2163.
56. Martínez-Iglesias, O., Casas-Pais, A., Castosa, R., Díaz-Díaz, A., Roca-Lema, D., Concha, Á., Cortés, Á., Gago, F., Figueroa, A. Hakin-1, a new specific small-molecule inhibitor for the E3 ubiquitin-ligase Hakai, inhibits carcinoma growth and progression (2020) *Cancers*, 12 (5), art. no. 1340.
57. Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M.D., Abalo, R. Cannabidiol and other non-psychoactive cannabinoids for prevention and treatment of gastrointestinal disorders: Useful nutraceuticals? (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (9), art. no. 3067.
58. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Complexes  $H_2CO:PXH_2$  and  $HCO_2H : PXH_2$  for  $X=NC, F, Cl, CN, OH, CCH, CH_3$ , and  $H$ : Pnicogen Bonds and Hydrogen Bonds (2020) *ChemPhysChem*, 21 (8), pp. 741-748.
59. Akbari Afkhami, F., Mahmoudi, G., Qu, F., Gupta, A., Köse, M., Zangrando, E., Zubkov, F.I., Alkorta, I., Safin, D.A. Supramolecular lead(ii) architectures engineered by tetrel bonds (2020) *CrystEngComm*, 22 (13), pp. 2389-2396.
60. Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical calculations of the chemical shifts of cyclo[n]phosphazenes for  $n = 2, 3, 4$  and  $5 (X_2PN)_n$  with  $X = CH_3, F, Cl$  and  $Br$ : the effect of relativistic corrections (2020) *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 195 (4), pp. 307-313.
61. Alkorta, I., Elguero, J., Dias, H.V.R., Parasar, D., Martín-Pastor, M. An experimental and computational NMR study of organometallic nine-membered rings: Trinuclear silver(I) complexes of pyrazolate ligands (2020) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 58 (4), pp. 319-328.
62. Alkorta, I., Elguero, J., Dardonville, C., Reviriego, F., Santa María, D., Claramunt, R.M., Marín-Luna, M. A theoretical and spectroscopic (NMR and IR) study of indirubin in solution and in the solid state (2020) *Journal of Physical Organic Chemistry*, 33 (4), art. no. e4043.
63. Sánchez-Barrena, M.J., Chaves-Sanjuan, A., Raddatz, N., Mendoza, I., Cortés, Á., Gago, F., González-Rubio, J.M., Benavente, J.L., Quintero, F.J., Pardo, J.M., Albert, A. Recognition and activation of the plant AKT1 potassium channel by the kinase CIPK231[open] (2020) *Plant Physiology*, 182 (4), pp. 2143-2153.
64. Fueyo-González, F., González-Vera, J.A., Alkorta, I., Infantes, L., Jimeno, M.L., Fernández-Gutiérrez, M., González-García, M.C., Orte, A., Herranz, R. Fluorescence mechanism switching from ICT to PET by substituent chemical manipulation: Macrophage cytoplasm imaging probes (2020) *Dyes and Pigments*, 175, art. no. 108172.
65. Nuñez-Borque, E., González-Naranjo, P., Bartolomé, F., Alquézar, C., Reinares-Sebastián, A., Pérez, C., Ceballos, M.L., Páez, J.A., Campillo, N.E., Martín-Requero, Á. Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations (2020) *Molecular Neurobiology*, 57 (4), pp. 1938-1951.
66. Fernández-Barahona, I., Muñoz-Hernando, M., Ruiz-Cabello, J., Herranz, F., Pellico, J. Iron oxide nanoparticles: An alternative for positive contrast in magnetic resonance imaging (2020) *Inorganics*, 8 (4), art. no. 28.
67. Azofra, L.M., Elguero, J., Alkorta, I. A Conceptual DFT Study of Phosphonate Dimers: Dianions Supported by H-Bonds (2020) *Journal of Physical Chemistry A*, 124 (11), pp. 2207-2214.

68. Herrera-Arozamena, C., Estrada-Valencia, M., Pérez, C., Lagartera, L., Morales-García, J.A., Pérez-Castillo, A., Franco-Gonzalez, J.F., Michalska, P., Duarte, P., León, R., López, M.G., Mills, A., Gago, F., García-Yagüe, Á.J., Fernández-Ginés, R., Cuadrado, A., Rodríguez-Franco, M.I. Tuning melatonin receptor subtype selectivity in oxadiazolone-based analogues: Discovery of QR2 ligands and NRF2 activators with neurogenic properties (2020) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190, art. no. 112090.
69. Mills, A., Gago, F. Atomistic insight into sequence-directed DNA bending and minicircle formation propensity in the absence and presence of phased A-tracts (2020) *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34 (3), pp. 253-265.
70. Alkorta, I., Elguero, J., Frontera, A. Not only hydrogen bonds: Other noncovalent interactions (2020) *Crystals*, 10 (3), art. no. 180.
71. Oliva-Enrich, J.M., Alkorta, I., Elguero, J. Complexes between adamantane analogues B<sub>4</sub>x<sub>6</sub>-X = {CH<sub>2</sub>, NH, O; SiH<sub>2</sub>, pH, S} - And dihydrogen, B<sub>4</sub>x<sub>6</sub>:NH<sub>2</sub> (n = 1–4) (2020) *Molecules*, 25 (5), art. no. 1042.
72. Isawi, I.H., Morales, P., Sotudeh, N., Hurst, D.P., Lynch, D.L., Reggio, P.H. GPR6 structural insights: Homology model construction and docking studies (2020) *Molecules*, 25 (3), art. no. 725.
73. Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical studies of perimidine and its derivatives: structures, energies, and spectra (2020) *Structural Chemistry*, 31 (1), pp. 25-35.
74. Alkorta, I., Trujillo, C., Sánchez-Sanz, G., Elguero, J. Regium bonds between silver(I) pyrazolates dinuclear complexes and lewis bases (N<sub>2</sub>, OH<sub>2</sub>, NCH, SH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, PH<sub>3</sub>, CO and CNH) (2020) *Crystals*, 10 (2), art. no. 137.
75. Martínez-Gualda, B., Sun, L., Martí-Marí, O., Noppen, S., Abdelnabi, R., Bator, C.M., Quesada, E., Delang, L., Mirabelli, C., Lee, H., Schols, D., Neyts, J., Hafenstein, S., Camarasa, M.-J., Gago, F., San-Félix, A. Scaffold Simplification Strategy Leads to a Novel Generation of Dual Human Immunodeficiency Virus and Enterovirus-A71 Entry Inhibitors (2020) *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (1), pp. 349-368.
76. Mó, O., Montero-Campillo, M.M., Yáñez, M., Alkorta, I., Elguero, J. Are Anions of Cyclobutane Beryllium Derivatives Stabilized through Four-Center One-Electron Bonds? (2020) *Journal of Physical Chemistry A*.
77. Marín-Luna, M., Claramunt, R.M., Elguero, J., Alkorta, I. Theoretical and spectroscopic characterization of API-related azoles in solution and in solid state (2020) *Current Pharmaceutical Design*, 26 (38), pp. 4847-4857.
78. Fikatas, A., Vervaeke, P., Martínez-Gualda, B., Martí-Marí, O., Noppen, S., Meyen, E., Camarasa, M.-J., San-Félix, A., Pannecouque, C., Schols, D. Tryptophan trimers and tetramers inhibit dengue and Zika virus replication by interfering with viral attachment processes (2020) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64 (3), art. no. e02130.
79. Alonso, D.N., Pérez-Torralba, M., Claramunt, R.M., Torralba, M.C., Delgado-Martínez, P., Alkorta, I., Elguero, J., Roussel, C. Regiospecific synthesis and structural studies of 3,5-dihydro-4h-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ones and comparison with 1,3-dihydro-2h-benzo[b][1,4]diazepin-2-ones (2020) *ACS Omega*, pp. 25408-25422.
80. Martínez, V., Abalo, R., Phd. Peripherally acting opioid analgesics and peripherally-induced analgesia (2020) *Behavioural Pharmacology*, pp. 136-158.
81. de Vega, M.J.P., Moreno-Fernández, S., Pontes-Quero, G.M., González-Amor, M., Vázquez-Lasa, B., Sabater-Muñoz, B., Briones, A.M., Aguilar, M.R., Miguel, M., González-Muñiz, R.

Characterization of novel synthetic polyphenols: Validation of antioxidant and vasculoprotective activities (2020) *Antioxidants*, 9 (9), art. no. 787, pp. 1-23.

82. Stavely, R., Abalo, R., Nurgali, K. Targeting enteric neurons and plexitis for the management of inflammatory bowel disease (2020) *Current Drug Targets*, 21 (14), pp. 1428-1439.

83. Michalska, P.; Mayo, P.; Fernández-Mendivil, C.; Tenti, G.; Duarte, P.; Buendia, I.; Ramos, M. T.; López, M. G.; Menéndez, J. C.; León, R. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Profiles of Novel 1,4-Dihydropyridine Derivatives for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Antioxidants* 2020, 9 (8), 650.

84. Michalska, P.; Tenti, G.; Satriani, M.; Cores, A.; Ramos, M. T.; García, A. G.; Menéndez, J. C.; León, R. Aza-CGP37157-lipoic Hybrids Designed as Novel Nrf2-inducers and Antioxidants Exert Neuroprotection against Oxidative Stress and Show Neuroinflammation Inhibitory Properties. *Drug Dev. Res.* 2020, 81 (3), 283–294.

85. Lassagne, F.; Duguépéroux, C.; Roca, C.; Perez, C.; Martinez, A.; Baratte, B.; Robert, T.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Erb, W.; Roisnel, T.; Mongin, F. From Simple Quinoxalines to Potent Oxazolo[5,4-f]Quinoxaline Inhibitors of Glycogen-Synthase Kinase 3 (GSK3). *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18 (1), 154–162.

86. Michalska, P.; Buendia, I.; Duarte, P.; FernandezMendivil, C.; Negredo, P.; Cuadrado, A.; López, M. G.; Leon, R. Melatonin-Sulforaphane Hybrid ITH12674 Attenuates Glial Response in Vivo by Blocking LPS Binding to MD2 and Receptor Oligomerization. *Pharmacol. Res.* 2020, 152, 104597. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104597>. JCR Impact Factor (2019): 5.893 (Q1).

87. Campello, L.; Kutsyr, O.; Noailles, A.; Michalska, P.; Fernández-Sánchez, L.; Martínez-Gil, N.; Ortuño-Lizarán, I.; Sánchez-Sáez, X.; de Juan, E.; Lax, P.; León, R.; García, A. G.; Cuenca, N.; Maneu, V. New Nrf2-Inducer Compound ITH12674 Slows the Progression of Retinitis Pigmentosa in the Mouse Model Rd10. *Cell. Physiol. Biochem.* 2020, 54 (1), 142–159.

87. Di Martino, R. M. C.; Pruccoli, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Martinez, A.; Pérez, C.; Martinez-Gonzalez, L.; Paglione, M.; Di Schiavi, E.; Seghetti, F.; Tarozzi, A.; Belluti, F. Novel Curcumin-Diethyl Fumarate Hybrid as a Dualistic GSK-3 $\beta$  Inhibitor/Nrf2 Inducer for the Treatment of Parkinson's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11 (17), 2728–2740.

88. Cores, Á.; Piquero, M.; Villacampa, M.; León, R.; Menéndez, J. C. NRF2 Regulation Processes as a Source of Potential Drug Targets against Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules* 2020, 10 (6), 904.

### Capítulos de libros

F. Ros, "The Equivalence of Heat Capacity and Entropy in Adiabatic Systems. Novel Precision Method to Determine the Heat Capacity of Gases by Means of Vapor Pressure", en "Heat Capacity, Theory and Measurement", S. A. Dam (Editor), 2020, pp. 1-26, Nova Science Publishers, New York (USA), ISBN: 978-1-53618-142-5.



# FORMACIÓN



## Tesis Doctoral

### **Síntesis y evaluación de heterociclos activos para el diagnóstico precoz y tratamiento de enfermedades cerebrales.**

Autor: María Gracia Baquero Gálvez

Directores: Francisco Sánchez Sancho, Aurelio García Csàkÿ, Aikaterini Lalatsa

Universidad: Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Fecha: 30/10/2020

Calificación: Sobresaliente, Cum Laude



#### Resumen:

El presente trabajo de tesis doctoral se ha centrado en desarrollo de heterociclos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cerebrales, en particular, Enfermedad de Alzheimer (EA) y glioblastoma multiforme (GBM). EA es una enfermedad neurodegenerativa perteneciente a un grupo de patologías denominadas tauopatías, que se caracterizan por los depósitos anormales de proteína tau en el cerebro, en forma de agregados de la misma, ubicados en el interior de las neuronas y denominados ovillos neurofibrilares.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen médica de diagnóstico ampliamente extendida que permite la visualización y monitorización de las funciones de tejidos y órganos mediante el uso de radiofármacos o radiotrazadores. En el presente estudio se plantearon objetivos que incluyeron la síntesis y caracterización de nuevos heterociclos con afinidad por agregados de proteína tau, baja citotoxicidad e idoneidad para ser transformados en radiotrazadores para administración parental. Por último, plantear posibles rutas de síntesis para convertir estas moléculas en radiotrazadores. Se han desarrollado satisfactoriamente familias de compuestos pertenecientes al grupo de las imidazo[2,1-a]piridinas e imidazo[2,1-b]tiazoles capaces de unirse a agregados de proteína tau, además de no presentar citotoxicidad frente a células del hematocrito. Se desarrolló además una ruta sintética para la obtención de radiotrazadores marcados con flúor radioactivo. Estos resultados abren el camino a la utilización de estas nuevas familias de heterociclos identificadas como potenciales nuevos radiotrazadores selectivos  $^{18}\text{F}$ -PET para el diagnóstico precoz de este tipo de enfermedades.

La segunda parte de esta tesis doctoral está dedicada a los tumores cerebrales, en particular al tratamiento de GBM. Para ello, se han planteado dos aproximaciones diferentes. Por un lado, la inhibición del enzima LDH-A humana mediante heterociclos con actividad inhibidora de LDH-A. Por otro lado, la utilización de terapias dirigidas basadas en nanopéptidos para “cargar y lanzar” compuestos citotóxicos activos frente a células tumorales.

Para el desarrollo de inhibidores de LDH-A humana, se planteó la realización de un screening de una biblioteca de compuestos del grupo de investigación, mediante el uso de las técnicas de Resonancia de Plasmón de Superficie (Surface Plasmon Resonance;

SPR) y ensayos enzimáticos en disolución. El screening señaló a los conjugados quinona-aminoácido como potenciales inhibidores de LDH-A, por lo que se sintetizaron y caracterizaron más análogos que probaron su óptima actividad tanto en SPR como en los ensayos enzimáticos. Una vez identificados los compuestos activos frente a LDH-A, el siguiente objetivo fue la caracterización de dichos compuestos mediante la determinación de las constantes cinéticas  $K_i$  y  $K_D$ , así como evaluar su eficacia antitumoral ( $IC_{50}$ ) en células de glioblastoma (U87 MG). Los ensayos celulares mostraron resultados más modestos, pero definitivamente nos abren paso para el desarrollo de inhibidores de LDH-A más potentes y efectivos.

El último capítulo del presente trabajo de tesis doctoral tenía como objetivo el empleo de terapias dirigidas para el tratamiento de GBM con 11PS04, una molécula innovadora capaz de modificar y restaurar a niveles fisiológicos la transcripción de microRNAs (miRNA) que se encuentran alterados en procesos patológicos como el cáncer. Tal y como ha sido descrito previamente por nuestro grupo de investigación, 11PS04 puede actuar como agente sensibilizante de células tumorales, e incrementar el efecto citotóxico de TMZ, un fármaco actualmente indicado para el tratamiento de GBM, pero que presenta un gran nivel de resistencia en pacientes tratados con el protocolo Stupp. Por ello, 11PS04 ha sido formulado en el interior de un péptido denominado TPGnRH, el cual ha sido desarrollado por el equipo de la Dra. Lalatsa a partir de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). TPGnRH es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y dirigirse específicamente a las células de GBM, que sobreexpresan GnRH. La formulación de 11PS04 con TPGnRH fue caracterizada en cuanto a morfología y grado de encapsulación, así como su actividad frente a células de glioblastoma humano en presencia y ausencia de TMZ. La formulación permitió reducir las dosis necesarias efectivas de cada componente sin sacrificar el efecto antiproliferativo deseado. Se puede concluir, por tanto, que la terapia combinada desarrollada tiene un gran potencial farmacológico para el tratamiento de GBM.

## Trabajos de Fin de Máster

### **Targeting the cannabinoid receptor CB2 and the nuclear receptor PPAR $\gamma$ : A literature review and initial synthetic proposal.**

Autor: Sara Zarzo Arias

Director: Paula Morales y Nadine Jagerovic

Universidad: Master Interuniversitario de Descubrimiento de Fármacos (UCM/UAH/CEU)

Fecha: 10 de julio 2020

### **Administración de fármacos dirigida por el receptor de folato**

Autor: Román Foronda Sainz

Director: Christophe Dardonville

Máster: Interuniversitario de Química Médica

Universidad: Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Fecha: Julio 2020

### **Búsqueda de nuevos fármacos antiparasitarios para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana: síntesis de inhibidores de la oxidasa alternativa del tripanosoma**

Autor: Teresa Bernal Fraile

Director: Christophe Dardonville

Máster: Interuniversitario de Química Orgánica

Universidad: Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Fecha: Julio 2020

### **Agentes antiinfluenza: Moléculas pequeñas como inhibidores del proceso de fusión mediado por hemaglutinina**

Autor: Javier López Megía

Director: María José Camarasa, Sonsoles Velázquez y Sonia de Castro

Universidad: CEU San Pablo (Máster interuniversitario de Descubrimiento de Fármacos)

Fecha: 30 de junio 2020

### **El receptor de potencial transitorio anquirina 1 (TRPA1). Aproximación al diseño y síntesis de péptidos como disruptores potenciales**

Autor: Hristo Anatóliev Dimitrov

Director: María Jesús Pérez de Vega/Rosario González-Muñiz

Universidad: Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Fecha: 6 de julio 2020

### **Degradación de proteínas como estrategia novedosa en el diseño de fármaco**

Autor: Samar Douh Cherif

Director: María Jesús Pérez de Vega

Universidad: Alcalá de Henares. Facultad / Escuela: Farmacia

Fecha: 6 de julio 2020

**Search of novel TRPM8 ion channel ligands. Computer-assisted drug discovery**

Autor: Alejandro Plaza Cayón

Director: Mercedes Martín Martínez

Universidad: Politécnica de Madrid. E.T.S. de ingeniería agronómica, alimentaria y de biosistemas

Fecha: 18 de septiembre 2020

**Nuevos ligandos selectivos de Tau como agentes de diagnóstico y tratamiento de tauopatías.**

Autor: Miriam Marín Fernández

Director: Francisco Sánchez Sancho

Universidad: Universidad Complutense de Madrid (UCM)

Tutor: Aurelio García Csàkÿ

Fecha: 01 de octubre 2020

**Design and synthesis of organic nanoparticles as antivirulence therapy of multidrug resistant bacteria**

Autor: Eva Arroyo Urea

Director: Fernando Herranz, María Muñoz

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Fecha: 14 de julio 2020

## Trabajos de Fin de Grado

**Inductores de Nrf2 en la Enfermedad de Alzheimer**

Autor: Lucía Abeal Navarro

Director: Rafael León

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Fecha: 10 de junio 2020

**Inductores de Nrf2 en la Enfermedad de Parkinson**

Autor: María Lancho Gutiérrez

Director: Rafael León

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Fecha: 10 de junio 2020

## Trabajo de prácticas externas

**Síntesis, purificación y caracterización de moléculas bioactivas: (a) como potenciales biosensores y (b) como antivirales frente a coronavirus humano**

Autor: Miguel Maldonado Menéndez

Director: María José Camarasa, Sonsoles Velázquez Y Sonia de Castro

Universidad: Autónoma de Madrid (UAM)

Fecha: 02 de julio 2020

## Cursos/Máster Impartidos

### **Curso de Especialización en Química Médica (Posgrado CSIC)**

Investigadores: María Jesús Pérez de Vega, Mercedes Martín Martínez y Francisco Sánchez Sancho

Fechas: 17 de febrero al 13 de abril de 2020

### **Máster Universitario en Química Orgánica**

Investigadores: Marta Gutiérrez Rodríguez, Mercedes Martín Martínez y M<sup>a</sup> Jesús Pérez de Vega

Asignatura: Química Médica

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Curso académico: 2019/2020

### **Máster de Entrenador de Fútbol con la Real Federación Española de Fútbol**

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky

### **Máster de Análisis Táctico, Scouting en Fútbol con la Real Federación Española de Fútbol.**

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky

### **Curso Superior Universitario de Director Deportivo en Fútbol con la Real Federación Española de Fútbol.**

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky

### **Curso Superior Universitario de Gestión Deportiva con la Real Federación Española de Fútbol y el Centro Internacional de Estudios del Deporte de la Federación Internacional de fútbol (FIFA)**

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky



**CULTURA  
CIENTÍFICA Y  
DIVULGACIÓN**



# Cultura Científica y Divulgación

## Personal

Ana Blázquez Valerón

Garantía Juvenil

Además de la labor de investigación realizada en el Instituto de Química Médica también organizamos actividades en diversos ámbitos para fomentar el conocimiento científico y su divulgación. Este año, con motivo de la pandemia de la Covid-19, no hemos podido realizar muchas de las actividades que realizamos anualmente, por lo que las hemos tenido que posponer para el año 2021.

### Actividades de divulgación

#### Día de la mujer y la niña (14 de febrero)

El día 11 de Febrero, se celebra el Día de la Mujer y la Niña en la Ciencia, cuyo objetivo es divulgar la ciencia realizada por mujeres y fomentar nuevas vocaciones entre niñas y adolescentes. Por ello, el Instituto de Química Médica, organizó el viernes 14 de febrero una charla y visita de un grupo de niñas y adolescentes.

En ella, pudieron escuchar el testimonio de varias investigadoras, visitar los laboratorios y probar ellas a realizar algunos experimentos adaptados a su edad.



### Conferencias y coloquios

Conferencia “**Mujer y Ciencia**” en la VI Jornadas Una educación para el siglo XXI: miradas desde las ciencias y de las artes por Pilar Goya

“**Otra mirada a la tabla periódica de los elementos químicos**” en colaboración con “Ciudad Ciencia” el 12 de Febrero en Jumilla por Pilar Goya

Participación de Pilar Goya en el “**Global Women’s Breakfast**” en la Facultad de Química de la Universidad de Murcia el 12 de Febrero de 2020

“**EuChemS Periodic Table and new name**” por Pilar Goya

## Premios y Distinciones

Pilar Goya ha sido reconocida como *Honorary Fellow* de la Royal Society of Chemistry (RSC) en 2020. Esta designación pone en valor su contribución al avance de las ciencias químicas

La trabajo de Laura Figuerola “Ligand-Based Drug Design Approaches for the Identification of Novel GPR55 Modulators” presentado en forma de poster en la 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC2020) en noviembre de 2020 fue gallonado por una licencia de software Predictor ADMET (Simulations Plus) de un año.

### Ciclo de Conferencias y Seminarios:

El Instituto de Química Médica cuenta con un Ciclo de Conferencias que pretende servir de vía de comunicación y contacto entre los conferenciantes invitados y los investigadores del Instituto.

Las conferencias impartidas abarcan temas de actualidad en el plano de la química orgánica, médica, biológica y farmacológica; y tienen por objetivo acercar el trabajo de otros investigadores, favoreciendo el espíritu crítico y el intercambio de ideas. Las conferencias de este año han sido:

#### Conferencias:



#### 4 Febrero 2020

“Antimicrobial peptide-based strategies to tackle soft tissue infections”

Dr. Paula A.C. Gomes. Profesora Asociada en la Universidad de Oporto (FCUP)

#### 4 Marzo 2020

“Drug Discovery Evolution in the Last Decades”

Dr. María Angeles Masrtínez-Grau

#### Seminarios

#### 5 Marzo 2020

“Nanomedicina para el desarrollo de fármacos”

Dr. Fernando Herraz



**C O N G R E S O S**



## CONGRESOS

### **BSP Trypanosomiasis & Leishmaniasis Seminar**

Granada (8-11/03/2020)

**Póster:** "Discovery of new phosphonium salts active in vivo against Leishmania parasites". J.I. Manzano, E.J. Cueto-Díaz, A.I. Olías-Molero, A. Perea, T. Herraiz, J.J. Torrado, J.M. Alunda, F. Gamarro, C. Dardonville

### **6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC2020)**

Online (01-30/11/2020)

**Póster:** Exploring the Orphan GPCR GPR18 through Novel Synthetic Cannabidiol Derivatives. Ana Lago-Fernandez, Pingwei Zhao, Noori Sotudeh, Luciana M. Leo, Eugen Brailoiu, Dow P. Hurst, Paula Morales, Patricia H. Reggio, Mary E. Abood, Nadine Jagerovic

**Póster:** Ligand-Based Drug Design Approaches for the Identification of Novel GPR55 Modulators. Laura Figuerola, Paula Morales, Dow P. Hurst, Pingwei Zhao, Patricia H. Reggio, Mary E. Abood, Nadine Jagerovic.

### **ECR GPCR Symposium**

Online (19-20/05/2020)

**Póster:** Evaluation of LFA261a as a biased allosteric modulator for the orphan G protein-coupled receptor GPR55. Laura Figuerola-Asencio, Pingwei Zhao, Dow P. Hurst, Marina Pulido, Paula Morales, Juan Diego Unciti, Eduardo Muñoz, Bryan, L. Roth, Patricia H. Reggio, Mary E. Abood, Nadine Jagerovic.

### **ECR GPCR Symposium**

Online (29/09/2020-01/10/2020)

**Póster:** Exploring the thienopyrimidine scaffold for GPR55. Laura Figuerola, Paula Morales, Dow P. Hurst, Pingwei Zhao, Patricia H. Reggio, Mary E. Abood, Nadine Jagerovic

**Póster:** Identification of CB2 cannabinoid bitopic ligands. Paula Morales, Gemma Navarro, Marc Gomez-Autet, Laura Redondo, Javier Fernández-Ruiz, Laura Pérez-Benito, Arnau Cordoní, Leonardo Pardo, Rafael Franco, Nadine Jagerovic.

### **Virtual DrGPCR Summit 2020**

Online (14-18/09/2020)

**Comunicación oral:** Bitopic ligands for cannabinoid CB2 receptor. Paula Morales, Gemma Navarro, Marc Gomez-Autet, Laura Redondo, Javier Fernández-Ruiz, Laura Pérez-Benito, Arnau Cordoní, Leonardo Pardo, Rafael Franco, Nadine Jagerovic.

### **17th IBERIAN PEPTIDE MEETING IQM/IQFR-CSIC.**

Madrid (05-07/02/2020)

**Comunicación oral:** Potent small molecule dimerization disruptors of Trypanothione Reductase with antileishmanial activity. A. Revuelto, H. de Lucio, J.C. García, F.Gago, A. Jiménez-Ruiz, M.J. Camarasa, S. Velázquez

**Comunicación oral:** Insights into synaptotagmin-1 CB2 domain as a putative target for new analgesics. M. Martín-Martínez, D. Butrón, H.Zamora-Carreras, I. Devesa, M. A.

Treviño, O. Abian, A. Velázquez-Campoy, M. A. Bonache, L. Lagartera, A. Ferrer-Montiel, M. A. Jiménez, R. González-Muñiz.

**Póster:** Chiral amino acid-derived TRPM8 antagonists. C. Martín Escura, C. Izquierdo, A. Ponce, A. Medina, M. Martín-Martínez, M. J. Pérez de Vega, A. Fernández-Carvajal, A. Ferrer-Montiel, R. González-Muñiz.

**Póster:** Peptides mimicking the TRPV1 TRP domain as channel modulators. Alicia Medina Peris, Cristina Ballesteros Sanchez, M<sup>a</sup> Angeles Bonache, Sonia de Paz, Luis Calahorra, M<sup>a</sup> Jesús Perez de Vega, Antonio Ferrer-Montiel, Rosario González-Muñiz, Asia Fernández-Carvajal

#### **FEMS ONLINE CONFERENCE ON MICROBIOLOGY.**

Online (28-31/10/2020)

**Comunicación oral:** A genome-scale metabolic reconstruction of *Haemophilus influenzae* reveals FabH as a potential target for antimicrobial therapeutic development. N. López-López, D. San León, R. S. De Castro, R. Díez-Martínez, M.J. Camarasa, M. Menéndez, J. Nogales, J. Garmendia

#### **ICAR2020 Virtual meeting**

Online (05/11/2020)

**Conferencia invitada:** Antiviral drug discovery: a multifactorial challenging endeavour. Perez-Pérez, M. J.

#### **XXVIII RSEQ Reunión Bienal de Química Orgánica**

Online (10-12/06/2020)

**Flash Presentation (FP89):** Synthesis and evaluation of quinone-based hybrids as novel LDH inhibitors. M. G. Baquero-Galvez, Silvia Roscales, Álvaro González-Molina, Francisco Sánchez-Sancho and Aurelio García-Csáky

#### **European Molecular Imaging Meeting 2020**

Online (24-28/08/2020)

**Poster:** Metal-doped iron oxide nanoparticles for positive contrast in magnetic resonance imaging. I. Fernandez-Barahona, J. Pellico, I. Rodríguez, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz

**Comunicación oral:** XXX M. Muñoz-Hernando, P. Nogales, J. Pellico, J. F. Benzton, F. Herranz

#### **10th Early Stage Researcher Workshop in Nanoscience**

**Conferencia invitada:** Bioorthogonal chemistry and nanoparticles for PET imaging of cardiovascular diseases. I. Fernandez-Barahona, J. Pellico, J. M. Adrover, J. Ruiz-Cabello, A. Hidalgo, F. Herranz.

#### **Nanomaterials Applied to Life Sciences. NALS 2020**

Madrid (29-31/01/2020)

**Comunicación oral:** Metal-doped iron oxide nanoparticles for positive contrast in

magnetic resonance imaging. I. Fernandez-Barahona, J. Pellico, I. Rodríguez, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz.

**Poster:** XXXX. M. Muñoz-Hernando, J. Pellico, J. F. Benzton, F. Herranz

**Spanish Conference on Biomedical Applications of Nanomaterials 2020 (SBAN20)**

Online (03/09/2020)

**Poster:** XXX M. Muñoz-Hernando, P. Nogales, J. Pellico, J. F. Benzton, F. Herranz

**Poster:** XXX Eva María Arroyo-Urea, María Muñoz-Hernando, Fernando Herranz

**Poster:** XXX I. Fernandez-Barahona, Fernando Herranz

**WORKSHOPS NACIONALES**

**2nd REARBOVIR Workshop**

Zaragoza (10-11/03/2020)

**Comunicación oral:** Phenotypic and target-based assays for MADTP compounds as alphavirus capping inhibitors, what are we missing? M.J. Pérez-Pérez

**Comunicación oral:** Expanding the antiviral spectrum of multivalent tryptophan derivatives towards flavivirus. A. San-Félix

**Comunicación oral:** Design, synthesis and X-Ray crystallography of the complexes of (F)uridylated peptides linked to Vpg1 of Foot-and-Mouth Disease Virus (FMDV) with FMDV. S. de Castro