



HERRAMIENTAS QUÍMICAS PARA EL ESTUDIO DE PROTEÍNAS EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

Descripción

[El Laboratorio de Química Médica de la Universidad Complutense de Madrid \(MedChemLab\)](#) lleva a cabo proyectos de investigación basados en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la consecución de tratamientos eficaces para enfermedades de alta incidencia. El abordaje de este objetivo se estructura desde perspectivas de química médica y química biológica.

Uno de los problemas actuales más importantes en el desarrollo de nuevos fármacos reside en la falta de nuevas dianas terapéuticas. En este sentido y con el reto de identificar nuevas dianas terapéuticas, se han puesto en marcha una combinación de técnicas de química biológica y proteómica, que permiten abordar el estudio *in situ* de sistemas biológicos complejos revelando perfiles de expresión y actividad de proteínas.

Así, la tecnología desarrollada en el grupo de investigación permite la obtención de sondas químicas basadas en los ligandos de interés que permiten el estudio *in situ* en sistemas nativos (localización, niveles de expresión, etc) de las proteínas diana. Además, se ha puesto a punto una plataforma basada en espectrometría de masas, que, junto con las sondas químicas adecuadas, permite la identificación de dianas o la determinación de perfiles de selectividad *de novo* de los ligandos de interés.



Laboratorio de Química Médica UCM.

Cómo funciona

Desarrollo de sondas para el marcaje de compuestos

Al proteoma humano, designando como tal a la totalidad de proteínas presentes en el ser humano, le corresponde la responsabilidad última del correcto funcionamiento del organismo en su conjunto. De este modo, cualquier alteración en su actividad, bien sea por defecto o por exceso, conlleva la aparición de patologías.

Estudios recientes han puesto de manifiesto la necesidad de la observación directa de las proteínas que constituyen dianas farmacológicas en condiciones tan fisiológicas como sea posible. Con esta finalidad se han desarrollado técnicas de bioconjugación (como por ejemplo el empleo del par avidina-biotina o estreptavidina-biotina), química modular y ortogonal (ligación de Staudinger, cicloadiciones [3+2]) y el empleo de fluoróforos.

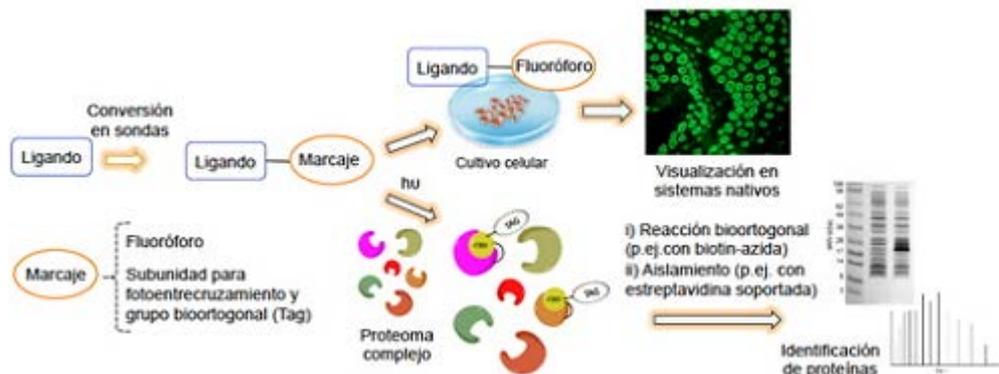
Por tanto, la metodología desarrollada aplica de forma conjunta estas técnicas permitiendo la obtención de sondas basadas en el ligando de interés con distintas funcionalidades (marcaje de fluorescencia, afinidad o entrecruzamiento) con el fin de obtener una información global que sería imposible inferir mediante metodologías tradicionales.

Desarrollo de una plataforma para el análisis *de novo* de la selectividad de ligandos empleando espectrometría de masas

Desde un punto de vista de desarrollo de fármacos, resulta clave el análisis de la selectividad de los compuestos sobre sus dianas proteicas en las etapas iniciales. Tradicionalmente los perfiles de selectividad de los compuestos se realizan considerando la semejanza estructural, de tal modo que un compuesto activo en un receptor se analiza sistemáticamente en el resto de receptores de la misma familia. La limitación fundamental de esta metodología reside, por tanto, en que asume un conocimiento previo de la similitud estructural. Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto que proteínas con un elevado grado de semejanza estructural llevan a cabo funciones totalmente diferentes *in vivo* y, a la inversa, proteínas muy diferentes estructuralmente pueden llevar a cabo funciones similares y actuar mediante mecanismos parecidos. Adicionalmente, similitudes en estructuras primarias no correlacionan necesariamente con semejanzas en estructuras terciarias, responsables del reconocimiento de ligandos. Por tanto, resulta evidente la necesidad de una metodología que permita revelar el perfil completo de selectividad de un compuesto *de novo*. En este contexto, la metodología desarrollada en el grupo de investigación permite analizar el perfil de selectividad *de novo* de un compuesto en un proteoma complejo, empleando técnicas de espectrometría de masas.

Ventajas

Las ventajas competitivas que aportaría a una empresa la incorporación de la tecnología desarrollada y/o en desarrollo en el Laboratorio de Química Médica es fundamentalmente el acceso a una metodología capaz de establecer perfiles de selectividad *de novo* e identificar nuevas dianas terapéuticas.



Laboratorio de Química Médica – UCM.

¿Dónde se ha desarrollado?

El presente trabajo se desarrolla en el [Laboratorio de Química Médica \(MedChemLab\)](#) situado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. El equipo de investigación está dirigido por la catedrática María Luz López Rodríguez y compuesto por las profesoras titulares Bellinda Benhamú Salama y Silvia Ortega Gutiérrez, las profesoras contratadas doctoras Mar Martín-Fontecha Corrales y Angeles Canales Mayordomo, dos investigadores postdoctorales, cuatro investigadores predoctorales, dos estudiantes de máster, dos estudiantes de grado, dos estudiantes Erasmus y un técnico. El grupo incluye investigadores con diferentes áreas de especialización (química orgánica, química médica, resonancia magnética nuclear, bioquímica, biología celular y estructural y modelización molecular).

El laboratorio cuenta con todo el equipamiento e instrumentación de un laboratorio moderno de química orgánica y química biológica, necesarios para llevar a buen término todos los experimentos de los diferentes programas de química médica en desarrollo. Se dispone de sistemas robotizados de purificación, reactor de microondas, sistemas de hidrogenación, polarímetro, espectrómetros de infrarrojo, ultravioleta y fluorescencia y un sistema de cromatografía líquida de alta eficacia acoplado a espectrometría de masas. Asimismo, se tiene acceso a los diferentes Centros de Apoyo a la Investigación (CAI) de la UCM de resonancia magnética nuclear, proteómica, microanálisis, rayos X, microscopía electrónica, citometría, etc.

La sólida trayectoria del grupo de investigación se refleja tanto en la financiación en los últimos 10 años de 14 proyectos financiados por entidades públicas y empresas privadas (UCB Pharma, Italfarmaco, Vivia Biotech), como en su productividad científica. Durante el período 2011-2016 se han publicado 36 artículos en las revistas de mayor prestigio de las áreas de química médica y química biológica. Entre las contribuciones más relevantes de los últimos 10 años cabe destacar la aportación al estudio de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs), en particular la progresión a fase clínica de varios agonistas 5-HT_{1A} en colaboración con SchwarzPharma y UCB Pharma (4 patentes internacionales y 9 artículos en J. Med. Chem.); la identificación de un nuevo tipo de receptor cannabinoide localizado en la mitocondria (5 artículos en Science, J. Neurosci., J. Biol. Chem., Nat. Neurosci. y Nature); la validación de las enzimas FASN e ICMT como nuevas dianas para el tratamiento del cáncer (2 patentes internacionales y 7 artículos en Clin. Cancer Res., Breast Cancer Res., J. Med. Chem., Int. J. Cancer y Oncotarget); la validación de la enzima MAGL en el tratamiento de la esclerosis múltiple (tres artículos en Angew. Chem. Int. Ed., J. Med. Chem. y J. Neurosci.) y el desarrollo, junto con Vivia Biotech, de un potente modulador alostérico del receptor GLP1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (dos patentes).

Y además

Se buscan socios de organizaciones públicas o privadas relacionadas con el sector de la industria farmacéutica y que estén interesados en la identificación de dianas terapéuticas.

Investigadoras responsables

M^a Luz López Rodríguez: mluzlr@ucm.es Silvia Ortega Gutiérrez: siortega@ucm.es

Departamento: Química Orgánica (Laboratorio de Química Médica)

Facultad: Ciencias Químicas

