



## DESARROLLO DE PROGRAMAS DE QUÍMICA MÉDICA

### 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.

Los diferentes proyectos de química médica abarcan programas de descubrimiento de fármacos en los que, mediante el desarrollo de nuevos compuestos con actividad en diferentes dianas terapéuticas, se aborda su potencial para el tratamiento de patologías específicas tales como la enfermedad de Parkinson (moduladores alostéricos del receptor de dopamina D1), la diabetes (moduladores alostéricos del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, GLP-1), la lesión medular (antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico, especialmente de los subtipos LPA1 y LPA2), las infecciones bacterianas multiresistentes (inhibidores de la proteína bacteriana FtsZ) y la tuberculosis (anticuerpos conjugados con antibióticos).



Laboratorio de Química Médica - UCM

### Cómo funciona

Los diferentes programas de química médica se llevan a cabo mediante metodologías desarrolladas en el *MedChemLab*:

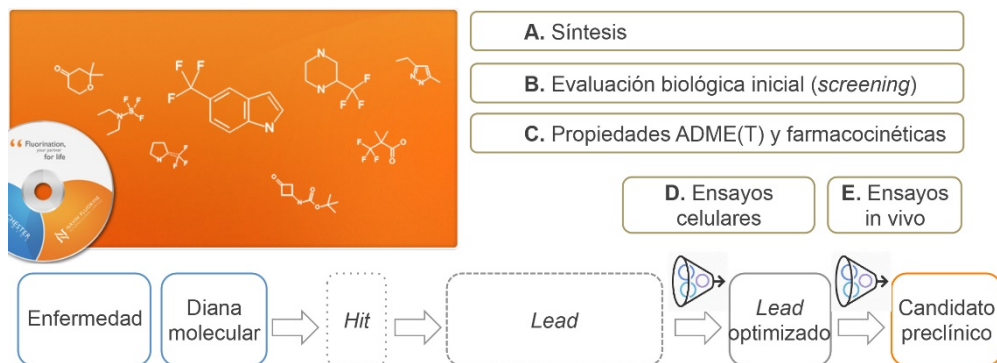
**Diseño de nuevos compuestos mediante modelos computacionales:** farmacóforo, *virtual screening*, *docking*, análisis de parámetros ADME (clogP, solubilidad, estabilidad, permeabilidad, biodisponibilidad).

**Síntesis de los nuevos compuestos propuestos:** planteamiento de las rutas sintéticas, puesta a punto de las reacciones, preparación y purificación de los productos deseados.

**Screening in vitro de los nuevos compuestos sintetizados:** ensayos de *binding*, citotoxicidad celular, inhibición enzimática ELISA, movilización de calcio, niveles de expresión de proteína, experimentos de resonancia magnética nuclear (STD, HSQC,...), etc.

**Propiedades ADME(T) y estudio farmacocinético (PK) de compuestos activos:** solubilidad, estabilidad química, en suero y metabólica en microsomas hepáticos (LM), unión a albúmina (HSA), permeabilidad celular (PAMPA), niveles en plasma y cerebro (B/P), inhibición de citocromos (CYP), cardiotoxicidad (hERG).

**Caracterización farmacológica in vitro de compuestos seleccionados:** actividad funcional (curvas dosis-respuesta), selectividad, vías de señalización (movilización de calcio, fosforilación de proteínas), secreción de insulina en células pancreáticas, estudio fenotípico antibacteriano.



Etapas de la fase preclínica en un programa de química médica para el descubrimiento de fármacos





## Universidad Complutense de Madrid

Vicerrectorado de Transferencia del Conocimiento y Emprendimiento

Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI)

### Ventajas

Los aspectos más innovadores de las distintas líneas de investigación que se desarrollan en el Laboratorio de Química Médica son: (i) aporte de compuestos farmacológicamente activos con esqueletos estructurales novedosos y, por tanto, de potencial interés para un completo desarrollo por la industria farmacéutica; (ii) aporte de mecanismos de acción diferentes derivados de la diversidad estructural desarrollada, diferenciándoles así de otros fármacos disponibles en el mercado; (iii) aporte de fármacos de potencial utilidad para el tratamiento de patologías que carecen de terapias adecuadas en la actualidad y (iv) desarrollo de metodologías nuevas de interés a nivel académico pero simultáneamente extrapolables a problemas reales en la industria farmacéutica y por tanto de potencial interés para ésta.

### ¿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 los últimos 5 años se han publicado 36 artículos en las revistas de mayor prestigio de las áreas de química médica y química biológica (*Nature*, *Nat. Commun.*, *Nat. Neurosci.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *J. Neurosci.*, *Chem. Commun.*, *Oncotarget*, *Breast Cancer Res.*, *Int. J. Cancer*, *Chem. Eur. J.*, *J. Med. Chem.*, *ACS Chem. Biol.*, *J. Biol. Chem.*), con un índice de impacto medio de 10,82.

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<sub>1A</sub> 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 el desarrollo de nuevos fármacos.

### Investigadoras responsables

Bellinda Benhamú Salama: [bellinda.benhamu@quim.ucm.es](mailto:bellinda.benhamu@quim.ucm.es)

María Luz López Rodríguez: [mluzlr@quim.ucm.es](mailto:mluzlr@quim.ucm.es)

Dpto. de Química Orgánica (Laboratorio de Química Médica)

Facultad de Ciencias Químicas

