

## Desarrollo de Programas de Química Médica y Química Biológica

### Breve descripción

Nuestro laboratorio se especializa en el desarrollo de candidatos a fármacos y de sondas químicas para la validación e identificación de dianas terapéuticas aplicando estrategias de química médica, química biológica y quimioproteómica. Estas metodologías permiten diseñar y optimizar moléculas con potencial terapéutico, así como descubrir nuevas dianas biológicas y evaluar su relevancia en patologías. Su aplicación es clave en la industria farmacéutica y biotecnológica, ya que acelera el proceso de descubrimiento de fármacos y facilita el desarrollo de tratamientos más eficaces y selectivos para enfermedades que en la actualidad carecen de tratamiento adecuado.

### ¿Cómo funciona?

En función de las necesidades específicas del proyecto, tenemos la capacidad para desarrollar las siguientes actividades:

- (i) Identificación de nuevas entidades moleculares (hits) para dianas terapéuticas de interés empleando diferentes metodologías tales como el screening de quimiotecas de nuestro laboratorio o comerciales, de fragmentos o fenotípico;
- (ii) Programas de optimización de hits en cuanto a eficacia, selectividad y propiedades farmacocinéticas, incluyendo síntesis, caracterización estructural (mediante  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR, HPLC-MS, etc.), evaluación biológica y determinación de propiedades ADME(T);
- (iii) Diseño y síntesis de PROTACs y sondas químicas funcionalizadas con etiquetas específicas (fluoróforos, grupos para química bioortogonal, marcaje de afinidad y fotoentrecruzamiento) para la visualización, identificación y validación de proteínas diana.

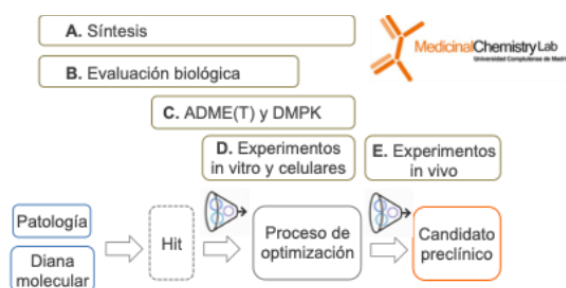


Figura 1. Etapas de la fase preclínica en un programa de química médica para el descubrimiento de fármacos.

### ¿Qué problema resuelve?

La aplicación de estas metodologías permite identificar nuevas estrategias terapéuticas y acelerar el desarrollo de tratamientos innovadores en la industria farmacéutica y biotecnológica.

### ¿Qué productos futuros resultarán?

Producto inmediato:

- (i) Síntesis de nuevas moléculas (a petición del cliente o desarrolladas por el laboratorio), incluyendo el planteamiento de las rutas sintéticas, puesta a punto de las reacciones, preparación y purificación de los productos deseados.
- (ii) Caracterización exhaustiva de moléculas de interés, a nivel estructural y de pureza; (iii) screening in vitro de compuestos: ensayos de unión, actividad enzimática, ELISA, citotoxicidad celular, movilización de calcio, niveles de expresión de proteínas.



(iii) Estudio de propiedades ADME(T) y estudio farmacocinético (PK): solubilidad, estabilidad química, en suero y metabólica en microsomas hepáticos de diferentes especies, unión a albúmina (HSA) y proteínas plasmáticas (PPB), permeabilidad celular (PAMPA), niveles en plasma y cerebro (B/P), inhibición de citocromos (CYP), cardiotoxicidad (hERG); y (iv) perfiles proteómicos de selectividad. Los productos finales son moléculas bioactivas con potencial terapéutico y sondas químicas para la visualización de proteínas diana y la validación de nuevas estrategias farmacológicas.

Estos productos tienen aplicaciones clave en la industria farmacéutica y biotecnológica, ya que pueden utilizarse para:

- (i) Priorización y desarrollo de nuevas moléculas candidatas para un posterior avance hacia fármaco.
- (ii) Identificación de dianas relevantes en enfermedades.
- (iii) Validación de dianas terapéuticas.

## **Ventajas competitivas frente a otras investigaciones**

---

El trabajo realizado en nuestro grupo ha permitido la identificación de nuevas dianas de moléculas bioactivas (*Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1313; *Eur. J. Med. Chem.* **2025**, *283*, 117102) y la visualización de receptores de serotonina y cannabinoides y otras proteínas de interés (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6896; *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133*, 926; *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 2021; *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 382; *Bioorg. Chem.* **2024**, *142*, 106967).

Asimismo, nuestros programas de química médica han permitido la validación de las proteínas ICMT y NPM-1 como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad rara de progeria y la leucemia mieloide aguda (LMA), respectivamente (Patentes PCT/ES2014/070071, WO2014/118418; EP21382868.4, WO2018/234232; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6035; *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 1300; *JACS Au*, **2024**, *4*, 1786) y el desarrollo de nuevos bioisómeros para diferentes indicaciones (*Nat. Chem.* **2025**, doi: 10.1038/s41557-025-01746-7).

Estos resultados representativos resaltan el valor de las metodologías disponibles en nuestro laboratorio para el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos y para la identificación y validación de dianas terapéuticas.

## **¿Dónde se ha desarrollado?**

---

Este trabajo se desarrolla en el Laboratorio de Química Médica (MedChemLab; [www.quimicamedicaucm.es](http://www.quimicamedicaucm.es)), en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM.

Entre las contribuciones más relevantes de los últimos 5 años cabe destacar la validación de la enzima ICMT en cáncer y progeria, de la proteína NPM-1 en LMA, el desarrollo, junto con Vivia Biotech, de un potente modulador alostérico del receptor GLP1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 así como las líneas actualmente en marcha relacionadas con el desarrollo de PROTACs y RIBOTACs y con la validación del receptor nuclear LRH-1 para el tratamiento de la diabetes de tipo 1.

## **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.

## **Responsable de la investigación**

---

**Silvia Ortega Gutiérrez**, [siortega@ucm.es](mailto:siortega@ucm.es)

Departamento: **Química Orgánica**

Facultad: **Ciencias Químicas**

---