

LÍNEA 1 Y EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

Actualmente, dentro de esta etapa se estudia:

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

origen natural y además puede servir de modelos químicos para la síntesis o hemisíntesis de otros fármacos activos.

- **Neurofarmacología.** Se llevan a cabo proyectos dirigidos a caracterizar posibles dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de la depresión mayor. Se está estudiado el papel de los factores de riesgo ambientales, como estrés o insulino-resistencia, en los mecanismos etiopatogénicos del Alzheimer. Asimismo, se estudian mecanismos moleculares implicados en la neuroprotección. Otro campo relevante es la búsqueda de marcadores moleculares de la depresión mayor y de la respuesta antidepressiva. Se llevan a cabo proyectos dirigidos a estudiar hipótesis que asocian la depresión y la acción de los antidepressivos mecanismos epigenéticos.

Se han desarrollado modelos animales basados en manipulaciones ambientales y genéticas donde se estudian los efectos conductuales y neuroquímicos de moléculas con un perfil neuroprotector o de fármacos antidepressivos. Se realizan una amplia gama de ensayos moleculares dirigidos a estudiar dianas farmacológicas concretas y su papel en distintas funciones neuronales (neuroplasticidad, estrés oxidativo, envejecimiento, mecanismos epigenéticos...) y de ensayos *in vivo* en los que se emplean baterías de test conductuales (ansiedad, depresión, memoria, sociabilidad, función motora...) en los diversos modelos experimentales. Además de modelos experimentales también se utilizan muestras *in vivo* y *ex vivo* de pacientes.

- **Desarrollo de modelos de farmacología de sistemas aplicados a sistemas biológicos complejos como enfermedades auto-inmunes y desarrollo tumoral.** En este tipo de modelos se integra información de diferentes niveles (expresión de genes, proteínas, cascadas de señalización, biomarcadores, respuesta clínica), de una manera cuantitativa, de tal manera que se puedan explorar "in silico", y desde un punto de vista dinámico, el efecto de alteraciones en diferentes dianas terapéuticas sobre uno o varios marcadores biológicos. Se persigue la identificación de dianas terapéuticas y óptimas combinaciones de fármacos.
 - **Ensayos clínicos en fases precoces del desarrollo de un medicamento.** Se trata de estudios en Fase I/II, es decir primeras administraciones de un medicamento en el ser humano para la evaluación de su tolerabilidad, perfil farmacocinético, eficacia tanto en sujetos sanos como en pacientes. Se incluyen los estudios de interacciones y de bioequivalencia.
-

Equipo de investigación

Dra. Carmen Sanmartín Grijalba

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Catedrática (Química Orgánica).

Dr. Ignacio Aldana Moraza

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesor Agregado (Química Orgánica).

Dra. María Font Arellano

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Titular (Química Orgánica)

Dra. Silvia Pérez Silanés

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Titular (Química Orgánica)

Dra. María Javier Ramírez Gil

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultades de Medicina y de Farmacia y Nutrición)
- Catedrática (Farmacología)

Dra. Rosa M. Tordera Baviera

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultades de Medicina y de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Titular (Farmacología)

Dr. José Ramón Azanza Perea

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultades de Medicina y de Farmacia y Nutrición - Unidad de Investigación clínica. Clínica Universidad de Navarra (CUN))
- Profesor Titular (Farmacología)

Dr. José Ignacio Fernández de Trocóniz Fernández

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Catedrático (Farmacia y Tecnología Farmacéutica)

Dra. M^a Isabel Calvo Martínez

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Titular (Farmacología)

Dr. Daniel Plano Amatriain

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesor Contratado Doctor (Química Orgánica)

Dra. Elena Lizarraga Pérez

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Profesora contratada doctora (Química Orgánica)

Dra. Silvia Galiano Ruiz

- Universidad de Navarra (Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Nutrición)
- Colaboradora de investigación nivel 1 (Química Orgánica)

Dra. Elena Puerta Ruiz de Azúa

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultades de Medicina y de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Contratada Doctora (Farmacología)

Dra. Maite Solas Zubiaurre

- Universidad de Navarra (Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultades de Medicina y de Farmacia y Nutrición)
- Profesora Contratada Doctora (Farmacología)

