



LÍNEA 1, EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y PROYECTOS COMPETITIVOS VIVOS

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 -

Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud

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 factores de riesgo ambientales, como estrés o insulino-resistencia, en los mecanismos etiopatogénicos del Alzheimer. Asimismo, se estudian mecanismos moleculares implicados en la neuroprotección y el papel que juegan las células de la glía, astrocitos y microglía, en el desarrollo de esta enfermedad. 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 *in vitro* 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 Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Química Orgánica)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2015-2020

Dra. Silvia Pérez Silanes

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Química Orgánica)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2015-2020

Dra. Maria Javier Ramírez Gil

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Farmacología)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2012-2017

Dra. Rosa M. Tordera Baviera

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Farmacología)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2016-2021

Dr. José Ignacio Fernández de Trocóniz Fernández

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrático (Farmacia y Tecnología Farmacéutica)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2010-2015

Dra. M^a Isabel Calvo Martínez

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Farmacología)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2014-2019

Dr. Daniel Plano Amatriain

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrático (Química Orgánica)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2013-2018

Dra. Elena Lizarraga Pérez

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Química Analítica).
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2012-2017

Dra. Elena Puerta Ruiz de Azúa

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Catedrática (Farmacología)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2013-2018

Dra. Maite Solas Zubiaurre

Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Profesora Titular (Farmacología)
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2013-2018

Dr. Carlos Aydillo Miguel

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Profesor Contratado Doctor
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2014-2020

Dra. Zinnia Patricia Parra Guillén

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Profesora Colaboradora. Acreditada por la ANECA como Profesora Contratada Doctora.
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2016-2021

Dra. Elena González Peñas

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas).
- Catedrática (Química Analítica).
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2017-2022.

Dra. Sara Zalba Oteiza

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Profesora Colaboradora. Acreditada por la ANECA como Profesora Contratada Doctora.
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2017-2022.

Dra. Nuria Martínez Sáez

- Universidad de Navarra (Departamento de Ciencias Farmacéuticas)
- Profesora Contratada Doctora.
- Periodo de vigencia del último tramo de investigación: 2016-2021.

Proyectos competitivos vivos de la Línea 1

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de la comunicación IR-GLUT1 Astrocítico en la enfermedad de Alzheimer (AIRGlut)

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Referencia: PID2021-128737NB-I00

Duración. DESDE: Sept 2022 HASTA: Sept 2025

Cuantía de la subvención: 190.000 €

Tipo de convocatoria: Competitiva

Instituciones participantes: Universidad de Navarra

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Maite Solas

Número de investigadores participantes: 4

Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud

TÍTULO DEL PROYECTO: Papel de Sirtuina 2 microglial en la Enfermedad de Alzheimer

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

Referencia: PID2020-119729GB-I00

Tipo de convocatoria: Competitiva

Duración: desde: 1 septiembre 2021 Hasta: 31 agosto 2024

Cuantía: 130.000 €

Instituciones participantes: Universidad de Navarra

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Elena Puerta

Número de investigadores participantes: 1

TÍTULO DEL PROYECTO: Papel de HDAC5 en el sistema immune y en el cerebro, en la depresión resistente al tratamiento

Entidad financiadora: AEI: Subprograma Estatal de Generacion del Conocimiento (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Micinn)

Referencia: PID2022-139029NB-I00

Tipo de convocatoria: Competitiva

Duración: desde 01/09/2023 Hasta: 31/08/2026

Cuantía: 110.000 €

Instituciones participantes: Universidad de Navarra

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Rosa M Tordera

Número de investigadores participantes: 6

TÍTULO DEL PROYECTO: Validación de biomarcadores epigenéticos asociados a la depresión y a la resistencia al tratamiento antidepresivo

Entidad financiadora: Departamento de Salud, Gobierno de Navarra

Referencia: GN57/2022

Tipo de convocatoria: Competitiva

Duración: desde 23/12/2022 Hasta: 31/12/2025

Cuantía: 80.000 €

Instituciones participantes: Universidad de Navarra

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Rosa M Tordera

Número de investigadores participantes: 7