

# Nuevos fármacos multidiana frente al cáncer y el Alzheimer

Óscar López López  
[Universidad de Sevilla](#)

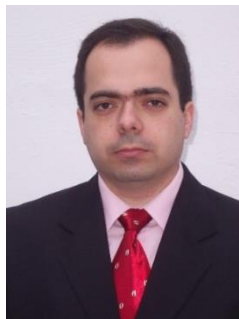
Jueves, 20 de febrero  
12:00 h

Sala de Grados de la Facultad de Ciencias

CICLO CONFERENCIAS ISQCH 2020



# Nuevos fármacos multidiana frente al cáncer y el Alzheimer



**Óscar López López**

**Profesor Titular de Universidad**

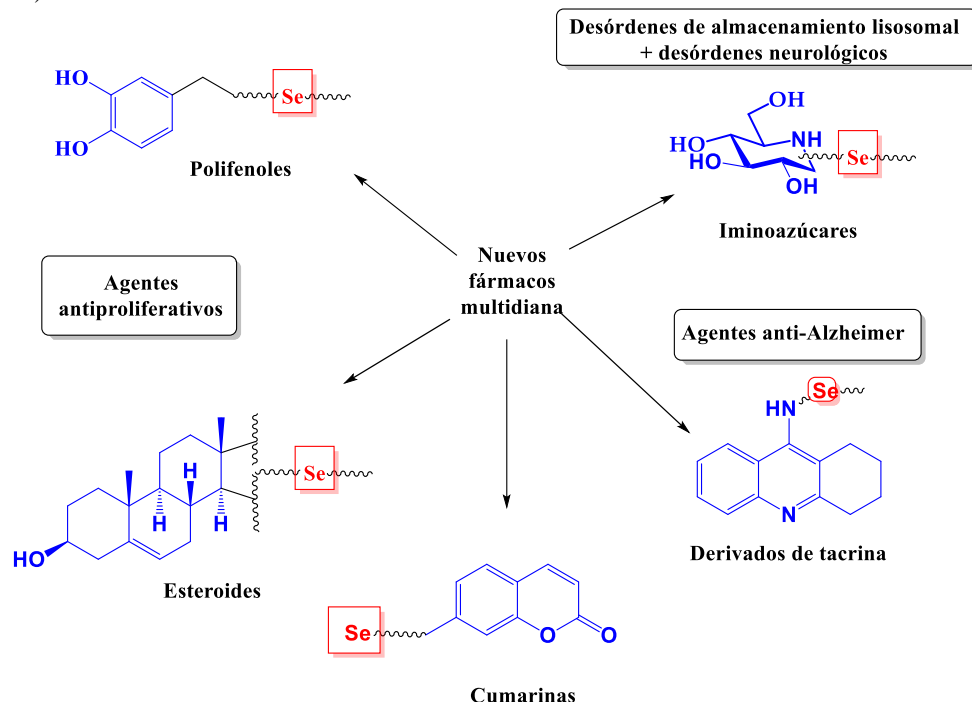
Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química-Universidad de Sevilla

Profesor García González, 1. 41012. Sevilla

[osc-lopez@us.es](mailto:osc-lopez@us.es)

Uno de los principales retos a los que se enfrenta la industria farmacéutica y la Química Medicinal en la actualidad es el acceso a tratamientos adecuados para enfermedades degenerativas, entre las que se encuentra el cáncer, desórdenes neurodegenerativos (Parkinson, Alzheimer), o diabetes, entre otras. Todas estas enfermedades, denominadas multifactoriales, están provocadas por diversas causas, tanto endógenas, como exógenas, algunas de las cuales, aún ni siquiera han sido dilucidadas. Es por ello que los tratamientos clásicos, basados en *cocktails* de fármacos han mostrado una gran ineficacia, conduciendo incluso a importantes efectos secundarios, derivados de interacciones fármaco-fármaco no deseadas. Ante este escenario hace unos años surgió el concepto de *fármaco multidiana*, que, mediante la combinación de varios farmacóforos en la misma molécula, permitía la interacción simultánea con varias dianas de interés terapéutico (Cavalli *et al.*, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347). En este contexto, en nuestro grupo de investigación, hemos desarrollado de manera racional diversos fármacos multidiana focalizados en el cáncer y al Alzheimer, dos de las patologías más devastadoras en nuestra sociedad actual. La mayoría de derivados han sido preparados mediante la combinación de dos tipos de farmacóforos; por un lado, un fragmento organoselénico, caracterizado por importantes propiedades biológicas, y por otro lado, ciertos productos naturales, tales como polifenoles, esteroides, cumarinas, o iminoazúcares, entre otros (*Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111550; *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 493; *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 319; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761; *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5041; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 155).



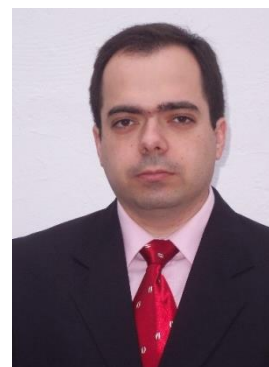


## CURRICULUM VITAE ABREVIADO

**Óscar López López**

**Profesor Titular de Universidad**

Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química-Universidad de Sevilla  
Profesor García González, 1. 41012. Sevilla



Teléfono: 954559997

Correo electrónico: [osc-lopez@us.es](mailto:osc-lopez@us.es)

 ORCID: 0000-0003-2896-6993

 ResearcherID: L-2247-2014

### DATOS ACADÉMICOS

- Profesor Titular de Universidad. Facultad de Química. Universidad de Sevilla (27-11-2009-Actualidad)
- Profesor Contratado Doctor. Facultad de Química. Universidad de Sevilla (06-06-2007 a 26-11-2009)
- Profesor Colaborador. Facultad de Química. Universidad de Sevilla (31-01-2007 a 05-06-2007)
- Contrato post-doctoral visitante. Universidad de Aarhus (Dinamarca) (01-06-2005 a 31-05-2006)
- Profesor Ayudante. Facultad de Química. Universidad de Sevilla (23-06-2004 a 30-01-2007)
- Profesor Ayudante. Facultad de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva (11-03-2004 a 22-06-2004)
- Doctor en Ciencias Químicas. Universidad de Sevilla (24-10-2003). “Ureas, tioureas y selenoureas derivadas de carbohidratos. Nuevas aproximaciones sintéticas”. *Cum Laude* por unanimidad. Premio Extraordinario de Doctorado
- Becario FPU (MEC). Departamento Química Orgánica-Universidad de Sevilla (01-01-2000 a 31-12-2003)
- Becario Fundación Cámara-Urzáiz. Departamento Química Orgánica-Universidad de Sevilla (01-11-1999 a 31-12-1999)
- Licenciado en Ciencias Químicas. Universidad de Sevilla (Junio 1999). 6 Premios Académicos, incluyendo el 2º Premio Nacional.

## RESUMEN DEL CV

Desde Noviembre de 1999 formo parte del grupo de investigación FQM-134 (*Química Fina de Carbohidratos*), habiendo participado hasta la actualidad en una amplia variedad de líneas de investigación, tales como: preparación de derivados sacarídicos (incluyendo ciclodextrinas), polifenoles, esteroides, química organoselénica, inhibidores de glicosidasas, glicodiversificación, *click chemistry*, síntesis quimioenzimática, agentes antioxidantes, antiproliferativos y anti-Alzheimer.

En la actualidad, la principal línea en la que estoy implicado es el desarrollo racional de nuevos fármacos multidiana basados en plataformas multifuncionales para combatir enfermedades degenerativas complejas, tales como el cáncer, o el Alzheimer.

Mantengo una intensa colaboración con los grupos del Profesor Mikel Bols (U. Copenhague, Dinamarca, 14 publicaciones conjuntas), experto en inhibidores de glicosidasas, química supramolecular y química de carbohidratos; Profesor José Manuel Padrón (U. La Laguna, 9 publicaciones conjuntas) y Profesor Simó Schwartz (Hospital Vall D'Hebron, 2 publicaciones conjuntas), ambos expertos en agentes antiproliferativos; Profesora Sara Montiel Smith (Universidad de Puebla, México, 3 publicaciones conjuntas), experta en derivados esteroidales; Profesora Maria Laura Bolognesi (U. Bolonia, Italia, 2 publicaciones conjuntas), experta en agentes anti-Alzheimer; Profesor Anthony Burke (U. Évora, Portugal, 1 publicación conjunta), experto en catálisis y agentes anti-Alzheimer; Profesor Claudiu T. Supuran (U. Florencia, Italia), el líder mundial en investigación sobre carbónico anhidrasas.

## INVESTIGACIÓN

- Palabras clave: compuestos organoselénicos, polifenoles, iminoazúcares, carbohidratos, esteroides, fármacos multidiana, antioxidantes, agentes antiproliferativos, agentes anti-Alzheimer, inhibidores de glicosidasas, inhibidores de carbónico anhidrasas
- 70 publicaciones científicas
  - o 45 publicaciones desde 2009
  - o 20 Q1 desde 2009
  - o 9 D1 desde 2009
  - o Autor de correspondencia en 21 publicaciones desde 2009
- Total de citas: 1219 (Fuente: Scopus)  
1470 (Fuente: Google Scholar)
- Índice h: 18 (Fuente: Scopus)  
20 (Fuente: Google Scholar)
- Promedio de citas (últimos 5 años): 111
- 6 Tesis co-dirigidas (5 en los últimos 10 años), 4 de ellas defendidas en la modalidad de Doctorado Internacional
- 4 Tesis en curso, 3 de ellas co-dirigidas con la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (México)
- 3 Sexenios de Investigación
- 5 Tramos de Complementos Autonómicos de la Junta de Andalucía (nivel máximo)

- Editor del Libro *Green Trends in Insect Control*, (Royal Society of Chemistry, 2011)
- 124 Comunicaciones a Congreso: 101 posters, 15 comunicaciones orales (9 presentadas por el firmante), 4 conferencias invitadas (2 presentadas por el firmante), 4 conferencias plenarias (3 presentadas por el firmante).
- Participación en 6 proyectos de investigación (Dirección General de Investigación), 1 acción integrada, 3 proyectos de Excelencia (Junta de Andalucía) y 1 Acción Integrada
- Investigador principal del proyecto: *Design of cyclodextrin-based artificial enzymes* (Fundación Lündbeck, Dinamarca). Ref. 4.5411.95093292. 1-6-06 a 30-09-06. 136753 coronas danesas (18375.50 euros).
- Miembro de las acciones COST:
  - o CA17104 (*New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumors*)
  - o CA15135 (*Multi-target paradigm for innovative ligand identification in the drug discovery process*)

## MÉRITOS RELEVANTES

### **Publicaciones más relevantes (últimos 10 años)**

1. Lagunes, I.; Begines, P.; Silva, A.; Galán, A.R.; Puerta, A.; Fernandes, M.X.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J.G.; López, Ó.; Padrón, J.M. Selenocoumarins as new multitarget antiproliferative agents: Synthesis, biological evaluation and *in silico* calculations. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 493-501. I.F.: 4.833 (5/60, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2018).
2. Roldán-Peña, J.M.; Romero-Real, V.; Hicke, J.; Maya, I.; Franconetti, A.; Lagunes, I.; Padrón, J.M.; Petralla, S.; Poeta, E.; Naldi, M.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M.L.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J.G. Tacrine-O-protected phenolics heterodimers as multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease: Selective subnanomolar BuChE inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.053. I.F.: 4.833 (5/60, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2018).
3. Romero-Hernández, L.L.; Merino-Montiel, P.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J.L.; López, Ó.; Padrón, J.M.; Montiel-Smith, S. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 21-32. I.F.: 4.833 (5/60, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2018).
4. Casula, A.; Begines, P.; Bettosch, A.; Fernández-Bolaños, J.G.; Isaia, F.; Picci, G.; Scorciapino, A.; Caltagirone, C. Selenoureas for anion binding as molecular logic gates. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11869-11872. I.F.: 6.290 (28/171, Q1, Multidisciplinar Chemistry, 2017).
5. Roldán-Peña, J.M.; Alexandre-Ramos, D.; López, Ó.; Maya, I.; Lagunes, I.; Padrón, J.M.; Peña-Altamira, L.E.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M.L.; Fernández-Bolaños, J.G. New tacrine dimers with antioxidant linkers as dual drugs: Anti-Alzheimer's and antiproliferative agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761-773. I.F.: 4.811 (4/59, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2016).
6. Sánchez-Barrionuevo, L.; González-Benjumea, A.; Escobar Niño, A.; García, M.T.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J.G.; Cánovas, D.; Mellado, E. A Straightforward Access to New Families of Lipophilic Polyphenols by Using Lipolytic Bacteria. *PLoS One*, **2016**, *11*, e0166561. I.F.: 2.806 (15/64, Q1, Multidisciplinary Sciences, 2016).
7. Marset, A.; Begines, P.; López, Ó.; Maya, I.; García-Aranda, N.; Schwartz, S., Jr.; Abasolo, I.; Fernández-Bolaños, J.G. Design of chalcogen-containing norepinephrines: efficient GPx-mimics and strong cytotoxic agents against HeLa cells. *Future. Med. Chem.* **2016**, *8*, 2185-2195. I.F.: 3.556 (11/60, Q1, Medicinal Chemistry, 2016).
8. Olsen, J.I.; Plata, G.B.; Padrón, J.M.; López, Ó.; Bols, M.; Fernández-Bolaños, J.G. Selenoureido-iminosugars: A new family of multitarget drugs. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 155-160. I.F.: 4.519 (4/60, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2016).
9. Romero-Hernández, L.L.; Merino-Montiel, P.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J.L.; Abasolo, I.; Schwartz Jr. S.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J.G. Diosgenin-based thio(seleno)ureas and triazolyl glycoconjugates as hybrid drugs. Antioxidant and antiproliferative profile. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *99*, 67-81. I.F.: 3.902 (6/59, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2015).

10. Calcatierra, V.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J.G.; Plata, G.B.; Padrón, J.M. Phenolic thio- and selenosemicarbazones as multi-target drugs. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 63-72 I.F.: 3.902 (6/59, Q1, D1, Medicinal Chemistry, 2015).

11. Sánchez-Fidalgo, S.; Villegas, I.; Aparicio-Soto, M.; Cárdeno, A.; Rosillo, M.A.; González-Benjumea, A.; Marset, A.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J.G.; Alarcón de la Lastra, C. Effects of dietary virgin olive oil polyphenols: hydroxytyrosyl acetate and 3, 4-dihydroxyphenylglycol on DSS-induced acute colitis in mice. *J. Nutr. Biochem.* **2015**, *26*, 513-520. I.F. 4.668 (9/80, Q1, Nutrition and Dietetics, 2015).

12. Franco, M. Nieves; Galeano-Díaz, Teresa; López, Óscar; Fernández-Bolaños, José G.; Sánchez, Jacinto; De Miguel, Concepción; Gil, Victoria; Martín-Vertedor, Daniel. Characterization and quantification of phenolic compounds of extra-virgin olive oils according to the ripening stage. *Food Chemistry*, **2014**, *163*, 289-298. I.F.: 3.391. (8/123 (Q1, D1, Food Science and Technology, 2014).

### **Proyectos (últimos 10 años)**

1. Moléculas y macromoléculas con actividad multidiana frente a enfermedades degenerativas. D.G.I. CTQ2016-78703-P. 76.230 €. 30-12-2016 a 29-12-2019. Investigador principal: Dr. José M<sup>a</sup> Fernández-Bolaños y Dra. Francisca Cabrera Escribano. Número de participantes: 15. Tipo de participación: investigador.

2. Extremozimas lipolíticas como catalizadores regioselectivos útiles en la síntesis de carbohidratos y polifenoles lipófilos. Junta de Andalucía (Proyectos de Excelencia). P11-CVI-7427. 26-03-2013 a 25-09-2016. 168.682 €. Investigadora principal: Dra. Encarnación Mellado Durán. Número de participantes: 9. Tipo de participación: investigador.

3. Optimización del aislamiento de polifenoles del olivo. Complejación con ciclodextrinas, derivatización y evaluación como agentes antioxidantes. Junta de Andalucía (Proyectos de Excelencia). P08-AGR-03751. Universidad de Sevilla, Instituto de la Grasa (Sevilla). 13-01-2009 a 31-12-2013. 243.123,68 €. Investigador principal: Dr. José María Fernández-Bolaños Guzmán. Número de participantes: 8. Tipo de participación: investigador.

4. Glicodiversificación de moléculas bioactivas. D. G. I. CTQ2008-02813/BQU. 1-01-2009 a 30-06-2013. 140.000 €. Investigador principal: Dr. José María Fernández-Bolaños Guzmán. Número de participantes 11. Tipo de participación. investigador.

### **Contratos**

1. Contrato 68/63 (OG-054/08) con Biofal 2002 S.L.: Estudio de alcaloides quinolizidínicos contenidos en extractos de *Lupinus albus* (principalmente *Lupamina*). Investigadora principal: D<sup>a</sup>: Inés Maya Castilla. 5/05/2008 a 5/02/2009. 12.888 €. Número de participantes: 4. Tipo de participación. investigador.

2. Contrato 68/63 (0679/0335) con Biofal 2002 S.L.: Estudio de la descomposición del alcaloide contenido en las aguas de desamargamiento de la semilla de altramuz (*Lupinus Albus*). Investigadora principal: Inés Maya Castilla. 1/04/2010 al 31/03/2011. 10.440 €. Número de participantes: 5. Tipo de participación. investigador.

### **Patentes**

1. Method for obtaining hydroxytyrosol extract, mixture of hydroxytyrosol and 3,4-dihydroxyphenylglycol extract, and hydroxytyrosyl acetate extract, from by-products of the olive tree, and the purification thereof. J. Fernández-Bolaños Guzmán, G. Rodríguez Gutiérrez, Antonio Lama Muñoz, F. Senent, J. M. Fernández-Bolaños Guzmán, I. Maya Castilla, Óscar López López, Azucena Marset Castro. PCT Int. Appl, 2013, WO 2013007850 A1.

2. Uso como antioxidantes de compuestos organoselénicos fenólicos y sus composiciones. J. M. Fernández-Bolaños Guzmán, I. Maya Castilla, Ó. López López, Sergio Martos Delgado. Patente española ES 2556151 A1.

3. Cepas bacterianas y sus usos en reacciones de acilación y/o desacilación. E. Mellado Durán, David Cánovas López, A. Escobar Niño, L. Sánchez Barrionuevo, J. M. Fernández-Bolaños Guzmán, I. Maya Castilla, Ó. López López, A. González Benjumea. PCT/ES2015/000062 WO/2015/169980 A1.

### **Otros trabajos de investigación supervisados**

1. 9 alumnos de Máster y 2 Diplomas de Estudios Avanzados
2. 11 Proyectos Fin de Carrera/Trabajos Fin de Grado; hasta la fecha, 4 de ellos han recibido el Premio Ingenium (Colegio Oficial de Expertos e Ingenieros Técnicos Industriales de Sevilla).
3. 16 estancias de investigación (Máster y Doctorado), con duraciones comprendidas entre 4-11 meses; 15 de ellas, de estudiantes extranjeros (Universidades de Copenhague, Aarhus (Dinamarca), Puebla (México), Extremadura (España)).

### **Tareas de evaluación**

1. Evaluación proyecto de investigación de la Austria Science Fund (FWF, 2009)
2. Evaluación proyecto de investigación del FONCYT (Argentina, 2016, 2019)
3. Evaluación proyecto de investigación del National Science Center (Polonia, 2019)
4. Evaluación proyecto de investigación del CONACYT (México, 2020)
5. Contrato con la empresa DNV GL Business Assurance España S.L.U., como experto en la asesoría sobre la certificación de proyectos de I+D+i: 27/09/20
6. Censor frecuente de las revistas: *Green Chemistry*, *European Journal of Medicinal Chemistry* (Elsevier), *Organic and Biomolecular Chemistry* (RSC) y ocasional de *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters* (Elsevier), *Journal of Organic Chemistry* (ACS), *Chemical Communications* (RSC).

### **GESTIÓN ACADÉMICA**

1. Vicedecano de Ordenación Académica (Facultad de Química, Universidad de Sevilla): 25-05-2017 hasta la actualidad
2. Claustal por el Sector A en la Universidad de Sevilla: 13/12/2017 a la actualidad
3. Pertenencia a Junta de Centro de la Facultad de Química, Universidad de Sevilla. 12/04/2018 a la actualidad
4. Pertenencia a Junta de Centro de la Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla. 1/07/2011 a 11/06/2018
5. Pertenencia a Junta de Centro de la Facultad de Física, Universidad de Sevilla. 16/03/2009 a 9/04/2013