

## José María Sánchez-Puelles González-Carvajal

Investigador Científico  
jm.spuelles@csic.es



**Doctor en C.C. Biológicas, 1986**  
Universidad Complutense de Madrid

**Postdoctoral, 1987-1990**  
Max-Planck Institut (Tubingen, Alemania)  
Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC.

**Investigador Senior, 1990-1992**  
Merck, Sharp & Dohme, CIB (España)

**Director de Descubrimiento de Fármacos, 1992-1999**  
SmithKline Beecham, CIB (España)

**Director de I+D, 1999-2003**  
Pharmamar, Grupo Zeltia (España)

**Jefe de Departamento de Farmacología**

**Molecular y Coordinador de Descubrimiento de Fármacos, 2004-2008**

Centro de Investigación Príncipe Felipe (Valencia)

**Investigador Científico, 2008**

**Jefe de Grupo, 2010**  
CIB, CSIC

### Otros miembros | Other lab members:

Eva López Hernandez  
Marta Gonzalez Freire

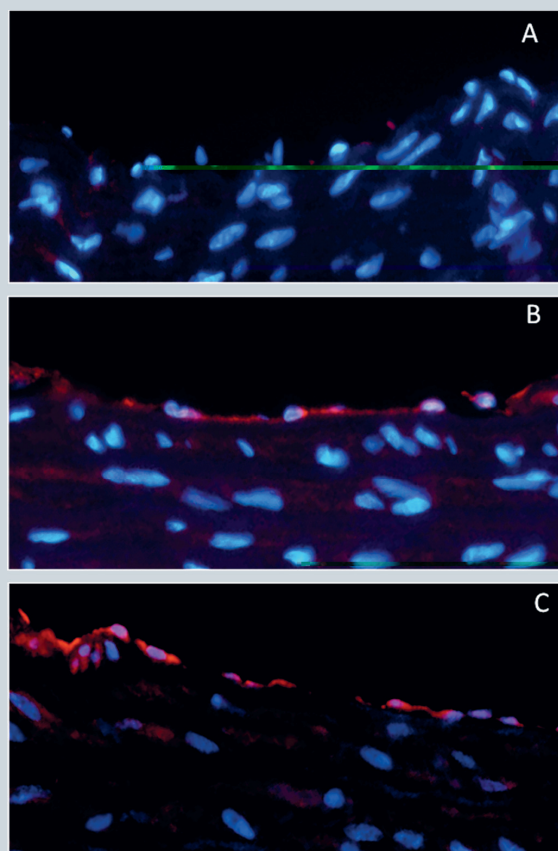
<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=65>

## Farmacología Molecular

El grupo ha caracterizado nuevas familias de inhibidores de HIFα que disminuyen la subpoblación de células madre tumorales en modelos de mama y glioblastoma. Los fármacos no presentan toxicidad pero retrasan significativamente la formación de tumores en roedores. Asimismo, el grupo ha diseñado y validado nuevos magnetosensores para la detección sensible (0,4 fmol) de miRNAs como marcadores de enfermedad neoplásica.

El grupo de investigación dispone de nuevas series estructurales con un perfil de fármaco único en el área del cáncer. Los fármacos muestran una ausencia de toxicidad en el rango de su eficacia antineoplásica frente a la subpoblación de células madre tumorales, tanto en los modelos de mama como de glioblastoma. Un perfil de seguridad robusto, la reducción de los marcadores de troncalidad (principalmente, Sox-2, Oct4) y la inhibición de la formación de oncosferas, fueron los criterios funcionales utilizados antes de ensayar su actividad *in vivo* en modelos de roedores. Los estudios de estructura-actividad (SAR) han caracterizado la parte de la estructura responsable de la actividad antineoplásica. Las nuevas entidades químicas se sintetizaron siguiendo procesos sencillos de síntesis convergente que permiten su obtención en escala de gramo, mínimo requerido para su desarrollo preclínico.

Los microARNs (miRNA) se han constituido como importantes biomarcadores clínicos tanto con valor diagnóstico como pronóstico, debido a su desregulación en muchas enfermedades humanas. Las técnicas de diagnóstico actuales basadas en miRNAs son complejas, costosas y requieren mucho tiempo y un alto grado de especialización. En nuestro laboratorio hemos validado una nueva alternativa de sensores de miRNA, basada en el uso de nanopartículas magnéticas, para su detección selectiva y eficiente, con alta sensibilidad (rango femtomolar). Estos biosensores electroquímicos ofrecen opciones particularmente atractivas por su facilidad de uso, sensibilidad, susceptibilidad de automatización, corto tiempo de ensayo, pequeña cantidad de muestra necesaria (por ejemplo, una gota de sangre). Esta nueva herramienta de diagnóstico *in vitro* representa un gran avance con respecto a las metodologías existentes para la detección de miARNs y sería aplicable a nivel ambulatorio e incluso por el propio paciente.



**Figura 2 | Figure 2**

FM19G11 aumenta la fosforilación de la eNOS en el endotelio aórtico de ratas insulino-resistentes (IRR). Inmunodetección de la forma fosforilada de la eNOS (Ser1177) en aortas de IRR: Panel A, inmunodetección en aortas de IRR sin tratar; Panel B, aortas de IRR se incubaron durante 30 min con 1 μM FM19G11 y, panel C, las aortas se obtuvieron de IRR tratadas con FM19G11.

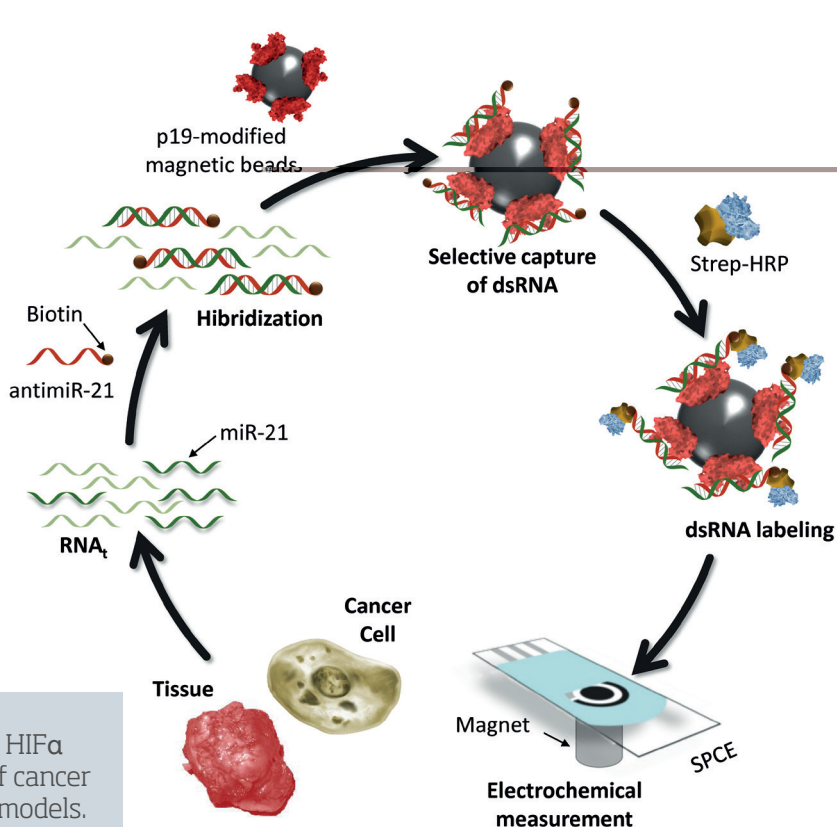
FM19G11 increases eNOS phosphorylation in aortic endothelium from insulin-resistant rats (IRR). Immunodetection of phosphorylated form of eNOS (Ser1177) in aortae from (IRR). Panel A, show immunodetection in aortae from untreated IRR; panel B, aortae from IRR were incubated for 30 min with 1 μM FM19G11 and, panel C, aortae were obtained from IRR treated with the drug.



# Molecular Pharmacology

The group has characterized new families of HIF $\alpha$  inhibitors that decrease the subpopulation of cancer stem cells in breast cancer and glioblastoma models. The drugs do not show toxicity but significantly delay tumor formation in rodents. Also, the group has designed and validated new magnetosensors for sensitive detection (0.4 fmol) of miRNAs as markers of neoplastic disease.

The research groups of the CSIC has selected three series of structurally different Preclinical Candidates from a proprietary-owned compound library, built based on a wide variety of inhibitors of the Hypoxia-inducible transcription factor (HIF, hereafter). Primary hits were selected by their potency and selectivity to inhibit HIF in a classic cell-living reporter-based screen. Secondary evaluation included strict toxicity evaluation selecting those compounds with a robust safety profile at low micromolar concentrations. Third criterium was lowering stem-markers (mainly, Sox-2, Oct4), and inhibiting oncosphere formation (mammospheres and gliospheres). The last step of this hit-to-lead process was the *in vivo* antineoplastic activity in xenograft models of breast cancer and glioblastoma. Three Leads have shown to fulfill this functional profile and constitute a pipeline to be considered for Preclinical Development. Structure Activity Relationship (SAR) research have characterized the part of the structure responsible of the antineoplastic activity. The New Chemical Entities were synthesized following convergent and straightforward synthetic processes that can be performed at gram-scale, allowing the availability of sufficient amounts of the compounds to perform the complete Preclinical Development.



**Figura 1 | Figure 1**

Nuevos magnetosensores de miRNAs basados en la proteína viral p19 y su aplicación en el diagnóstico de cáncer.  
Magnetobiosensors based on Viral Protein p19 for microRNA diagnosis in cancer.

## Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Cerrada I, Ruiz-Sauri A, Carrero R, Trigueros C, Dorronsoro A, Sánchez-Puelles JM, Díez JA, Montero JA, Sepúlveda P (2013) *Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Contributes To Cardiac Healing In Mesenchymal Stem Cells Mediated Cardiac Repair*. **Stem Cells and Development** 22: 501-511.
- Campuzano S, Torrente-Rodríguez R M, López-Hernández E, Conzuelo F, Granados R, Sánchez-Puelles JM., Pingarrón JM (2014) *Magnetobiosensors Based on Viral Protein p19 for MicroRNA Determination in Cancer Cells and Tissues*. **Angewandte Chemie** 53: 6168 –6171.
- Torrente-Rodríguez R M, Campuzano S, López-Hernández E, Granados R, Sánchez-Puelles J M, Pingarrón J M. (2014) *Direct Determination of miR-21 in Total RNA Extracted from Breast Cancer Samples Using Magnetosensing Platforms and the p19 Viral Protein as Detector Bioreceptor*. **Electroanalysis** 26, 2080-2087.
- El Assar M, Sánchez-Puelles JM, Royo I, López-Hernandez E, Sánchez-Ferrer A, Rodríguez-Mañas L, Angulo J (2014) *FM19G11 reverses endothelial dysfunction in rat and human arteries through stimulation of the PI3K/Akt/eNOS pathway, independently of mTOR/HIF-1 $\alpha$  activation*. **Br. J. Pharmacol** 172:1277-1291.
- Torrente-Rodríguez RM, Campuzano S, López-Hernández E, Ruiz-Valdepeñas M, Granados R, Sánchez-Puelles JM., Pingarrón JM. (2015) *Simultaneous detection of two-breast cancer-related miRNAs in tumor tissues using p19-based disposable amperometric magnetobiosensing platforms*. **Biosens. Bioelectron** 66, 385-391.
- Berbis MA, Sánchez-Puelles JM, Cañada FJ, Jiménez-Barbero J (2015) *Structure and function of prokaryotic UDP-glucose pyrophosphorylase, a drug target candidate*. **Curr Med Chem** 26: 1-11