



Entrevista a Juan Carlos Morales Sánchez (Científico Titular del CSIC - Instituto de Investigaciones Químicas)

“Lo más destacado del estudio es que se observa un efecto drástico en la reducción de inflamación intestinal en ratones a dosis muy bajas”

Sevilla, 8/10/2010. La vuelta de Juan Carlos Morales Sánchez a la investigación pública tras su paso profesional por la empresa privada se ha visto gratificada con la solicitud de una patente de derivados del resveratrol, un compuesto antimicrobiano eficaz en el tratamiento contra las inflamaciones intestinales. Él y su grupo de estudio, pertenecientes al Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ) del cicCartuja, han desarrollado este hallazgo junto a científicos de las disciplinas biomédica y alimentaria de Murcia y Vigo, respectivamente.

El año pasado su equipo de investigación determinó la eficacia del resveratrol a unas dosis muy bajas. ¿Cuál era la meta a alcanzar este año, tomando como punto de partida los logros anteriores?

Los investigadores del Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura en Murcia (CEBAS-CSIC) llevaban un par de años estudiando si la actividad antiinflamatoria de resveratrol, que se había descrito previamente en otros modelos, podía tener efectividad en un modelo de inflamación intestinal y si esta efectividad podía darse trabajando en dosis muy pequeñas. Determinaron que sí había un efecto antiinflamatorio del resveratrol en dosis muy bajas. Nuestro equipo del Instituto de Investigaciones Químicas se incorporó en 2007 con la hipótesis de partida de realizar modificaciones en grupos sensibles del compuesto para hacer que el resveratrol se metabolizara más lentamente y llegara en más cantidad al colon, lo que, en principio, debería mejorar la actividad.

¿Cómo se logra esa ralentización del metabolismo?

El organismo modifica estos compuestos en puntos sensibles químicamente para eliminarlos rápidamente en la orina. Para evitarlo y ralentizar el metabolismo del resveratrol bloquea-



El Científico Titular del CSIC, Juan Carlos Morales Sánchez, en su laboratorio del IIQ del cicCartuja.

mos estos grupos sensibles con unidades, digamos, “neutras” que taponan esas posiciones de forma inócua, pero que consiguen ralentizar su procesamiento. En nuestro caso estas unidades fueron azúcares y ácidos grasos.

¿Qué destacaría como más relevante en los resultados?

Lo más importante es que con los nuevos derivados los ratones no parecen ni siquiera dar síntomas de la enfermedad incluso con las bajas dosis empleadas. Además, estas dosis tan bajas (el equivalente a una dosis de 10 miligramos para una persona de 70 kilos) hacen que tengamos mucho margen de maniobra en cuanto a la toxicidad que pudieran tener los compuestos.

Los derivados del resveratrol que han patentado actuarían eficazmente frente a la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la inflamación intestinal indeterminada, entre otras complicaciones intestinales. Sin embargo, puesto que estas enfermedades no tienen una cura farmacológica, ¿cuál es la eficacia de estos nuevos derivados?

Hablamos de un tratamiento preventivo: se tomaría el compuesto durante un tiempo si se tiene predisposición a padecer esa enfermedad. Los nuevos derivados actuarían sobre las

Perfil científico

Juan Carlos Morales Sánchez, licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Alcalá, comenzó su carrera investigadora en la University of East Anglia. A continuación se unió al “Grupo de Carbohidratos” en el Instituto de Química Orgánica del CSIC donde realizó su tesis doctoral en sistemas modelos para el estudio de las interacciones proteína-carbohidrato y carbohidrato-carbohidrato. Realizó estancias postdoctorales con el Prof. E. T. Kool en la University of Rochester y en Stanford University. Posteriormente, dirigió el área de química de Puleva Biotech durante cinco años. En 2006 regresó a la investigación pública en el Instituto de Investigaciones Químicas (CSIC-Universidad de Sevilla). Su investigación se centra, por un lado, en la preparación de antioxidantes fenólicos para aplicaciones en alimentación y biomedicina, y por otro, en la síntesis de conjugados oligonucleótido carbohidrato para el estudio de interacciones moleculares en agua y su potencial aplicación en terapia génica. Las herramientas usadas en su laboratorio son la síntesis orgánica (química y enzimática) y las técnicas analíticas y biofísicas.

fases de recaída de estas inflamaciones mitigando su efecto, con lo que harían más suaves esos períodos y mejorarían la calidad de vida del paciente. Aunque no hay que olvidar que los ensayos se han realizado en un modelo

“Los nuevos derivados actuarían sobre la fase de recaída de estas inflamaciones mitigando su efecto”

animal y ahora habría que ver si se pueden extrapolar a humanos.

¿Podría decirse que actúe con más eficacia sobre una de estas manifestaciones inflamatorias que sobre las demás?

Esto está aún por ver ya que el modelo animal utilizado es un modelo general de inflamación intestinal y habría que estudiar otros más específicos.

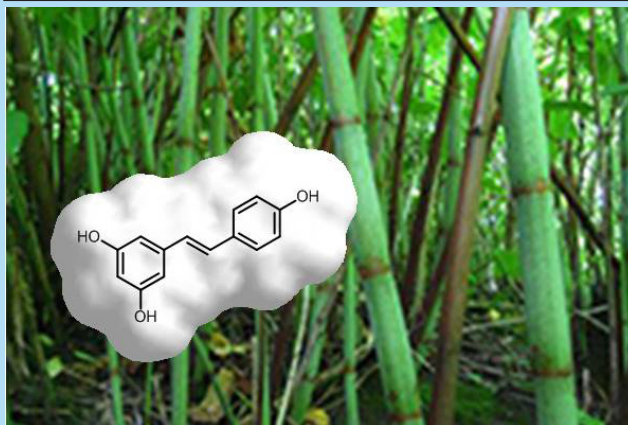
Entre algunas de las bondades del resveratrol destacan sus cualidades cardioprotectoras y anticancerígenas pero hay controversia en su influencia en la esperanza de vida de algunos organismos...

Sí, ese es el punto que despierta más controversia. La comunidad científica aún no ha llegado a un consenso sobre la eficacia del resveratrol en el alargamiento de la vida.

Hablábamos de las bondades del resveratrol, una sustancia que se encuentra en la uva, en el vino. España es un país altamente vitivinícola: ¿eso nos viene muy bien, no?

Lo cierto es que siempre se relaciona al resveratrol con la uva pero las concentraciones del resveratrol en el vino son muy bajas. Se obtienen mayores cantidades en las raíces de *polygonum cuspidatum*, una planta silvestre con aspecto de bambú. El cacahuete, las nueces y las frutas de la familia de las frambuesas también contienen resveratrol. ●

Más datos sobre el proyecto



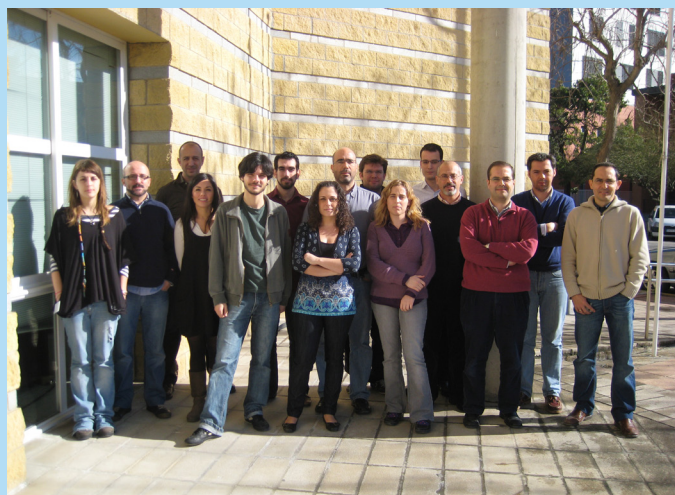
En la imagen superior, la molécula del resveratrol sobre la planta *polygonum cuspidatum*, de cuyas raíces se extrae.

El grupo de investigación dirigido por Juan Carlos Morales Sánchez está conformado por los investigadores postdoctorales Ricardo Lucas y David Alcántara, todos miembros del Instituto de Investigaciones Químicas del cicCartuja.

El proyecto desarrollado por este equipo surgió de un programa intramural del Consejo Superior de Investigaciones

Científicas, cuya duración fue de dos años, de 2007 a 2008. Fue en 2009 cuando tras dos años de trabajo con investigadores del CEBAS y otros grupos interdisciplinares de Madrid y Vigo solicitaron la patente de estos derivados del resveratrol. Se trata de la primera incursión de las investigaciones del cicCartuja en materia de esta fitoalexina.

Grupo de Carbohidratos: otras investigaciones



Juan Carlos Morales desarrolla su trabajo en el Grupo de Carbohidratos del IIQ.

La segunda línea de investigación del Dr. Juan Carlos Morales se centra en la preparación de oligonucleótidos (secuencias cortas de ADN)

modificadas con carbohidratos. Los objetivos son dos. En primer lugar se aprovechan las propiedades de estos conjugados para estudiar inte-

racciones intermoleculares importantes en los procesos de reconocimiento entre biomoléculas, como por ejemplo interacciones carbohidrato-aromático y carbohidrato-ADN. En segundo lugar, se explora la capacidad de estos conjugados para mejorar la entrada celular de oligonucleótidos y que así puedan desarrollar su potencial terapéutico inhibiendo específicamente un determinado gen.

Entre las publicaciones más destacadas de Juan Carlos Morales Sánchez se encuentran:

- "Efficient Replication between Non-hydrogen-bonded Nucleoside Shape Analogues". J. C. Morales, E. T. Kool, *Nature Struct. Biol.*, 1998, 5, 950-954.

- "High-fidelity in vivo replication of DNA base shape mimics without Watson-Crick hydrogen bonds". J. C. Delaney, P. T. Hen-

derson, S. A. Heldequist, J. C. Morales, J. M. Essigmann, E. T. Kool, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 4469-4473.

- "Experimental Measurement of Carbohydrate Aromatic Stacking in Water using a Dangling-ended DNA Model System". J. C. Morales, J. J. Reina, I. Díaz, A. Aviñó, P. M. Nieto, R. Eritja, *Chem Eur. J.* 2008, 14, 7828-7835. Publicación comentada en "Sugars stack up", de la sección "News and Views" de *Nature Chemical Biology*, 2008, 4(10), 587-588.

- "Synthesis, cell-surface binding and cellular uptake of fluorescently labelled glucose DNA conjugates with different carbohydrate presentation". B. Ugarte, S. Pérez-Rentero, R. Lucas, A. Aviñó, J. J. Reina, I. Alkorta, R. Eritja, J. C. Morales, *Bioconjugate Chem.* 2010, 21, 1280-1287.