

Prof. José Neptuno Rodríguez López

Catedrático de Universidad
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A.
Universidad de Murcia.
30100, Espinardo, Murcia.
Fecha de Nacimiento: 07/11/1964
ORCID: [0000-0001-6863-1173](https://orcid.org/0000-0001-6863-1173)
Research ID: [F-5012-2016](https://publons.com/author/1501220/F-5012-2016/)
✉ neptuno@um.es



Nº Sexenios Investigación = 5 (último en 2019).
Nº Sexenios Transferencia = 1 (último en 2019).
Nº. Tesis Doctorales dirigidas = 15.
Nº de Artículos = 202; Autor de correspondencia (últimos 10 años) = 45.
Índice h (WOS)= 43; Índice h (Google Académico) = 51
Soy líder de Grupo desde el año 2004 (18 años). Durante este tiempo he participado como Investigador principal (IP) en **2 Proyectos de la Unión Europea** (INTAS 00-727; FP7-INCO-2010-6), **5 Proyectos Nacionales** (SAF2016-77241-R; SAF2013-48375-C2-1-R; SAF2009-12043-C02-01; SAF2006-07040-C02-01; FIT-010000-2004-103), **4 Proyectos de la Fundación Séneca (Región de Murcia)** (20809/PI/18; 19304/PI/14; 15230/PI/10; 08595/PI/08), **2 Proyectos de la Consejería de Educación y Cultura** (BIO-BMC 07/03-0009; 07 BIO2005/01/6464) y **1 Proyectos de la Consejería de Economía, Empresa e Innovación** (2104SU004). (**TOTAL = 14 Proyectos competitivos de financiación pública**). He sido IP de **3 proyectos competitivos con financiación privada** [2 de la Fundación Española contra el cáncer (AECC) y 1 con la Fundación Oxford Cancer Research Centre Development). También he participado como IP en **11 Contratos Artículo 83** con empresas privadas nacionales e internacionales.

FORMACIÓN ACADÉMICA

1993: Doctor en Ciencias Biológicas. Apto *cum laudem* y Premio Extraordinario. Universidad de Murcia.
1987: Licenciado en Ciencias Biológicas (Especialidad: Biología Molecular). Universidad Autónoma de Madrid.

INVESTIGACIÓN

PUESTOS OCUPADOS

Feb 2011 > Actualidad: Catedrático de Universidad. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A. Universidad de Murcia. España.
Jun 2003 > Ene 2011: Profesor Titular de Universidad. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A. Universidad de Murcia. España.

Nov 2000 > Dic 2010: Profesor Ayudante. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A. Universidad de Murcia. España.

Dic 1996 > Oct 2000: Contratado Post-doctoral de Investigación. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A. Universidad de Murcia. España.

Nov 1994 > Nov 1996: Investigador Post-doctoral. John Innes Centre. Norwich Research Park, Norwich, Reino Unido.

Nov 1993 > Oct 1994: Investigador Post-doctoral. Universidad de Sussex. Brighton, Reino Unido.

Jun 1989 > Oct 1993: Becario Pre-doctoral. Universidad de Murcia y Escuela Universitaria Politécnica de Albacete (Universidad de Castilla-La Mancha), España.

TRAYECTORIA CIENTÍFICA

Tesis Doctoral

Realice mi Tesis Doctoral en los grupos de los Dres. Francisco García Cánovas (Universidad de Murcia) y Ramón Varón Castellanos (Universidad de Castilla-La Mancha) orientada mayoritariamente a la cinética enzimática de tirosinasa y la ruta de biosíntesis de melaninas. Como resultados de mi Tesis Doctoral publiqué 7 artículos de investigación en revistas internacionales y un resumen de la misma dio lugar a la publicación de **una revisión sobre el mecanismo cinético de tirosinasa que hasta la fecha ha recibido 1077 citas.**

Algunas publicaciones relevantes:

- Analysis of a kinetic model for melanin biosynthesis pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992. 267, 3801–3810. (Citaciones: 194).
- **Tyrosinase: a comprehensive review of its mechanism.** *Biochimica et Biophysica Acta*. 1995. 1247, 1–11. (Citaciones: 1077).

Etapa Post-doctoral

Realicé estancias post-doctorales en el Reino Unido en los laboratorios de los Dres. Andrew T. Smith (**Universidad de Sussex, Brighton, Reino Unido**) y Roger Thorneley (**John Innes Centre, Norwich, Reino Unido**) al amparo de un Proyecto de la Unión Europea. El proyecto pretendía ahondar en el conocimiento de la estructura/función de las peroxidasas como mejora para su uso biotecnológico. Durante este periodo me formé en técnicas enfocadas a la clonación, mutagénesis dirigida y purificación de proteínas, así como en metodología relacionada con la determinación estructural de proteínas. La experiencia previa acumulada sobre cinética enzimática nos permitió entender el mecanismo de reacción de las peroxidasas, lo que **dio lugar a un alto número de publicaciones (13 publicaciones) en colaboración con varios grupos europeos.**

Algunas publicaciones relevantes:

- Mechanism of reaction of hydrogen peroxide with horseradish peroxidase: identification of intermediates in the catalytic cycle. *Journal of the American Chemical Society*. 2001. 123, 11838–11847. (Citaciones: 248).
- Role of Arginine 38 in horseradish peroxidase a critical, residue for substrate binding and catalysis. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996. 271, 4023–4030. (Citaciones: 176).

Periodo de Reincorporación

Mi reincorporación en el grupo del Prof. García-Cánovas de la Universidad de Murcia tiene como objetivo seguir colaborando en la línea de investigación sobre tirosinasa, pero, sobre todo, intentar consolidar una línea de investigación sobre purificación y caracterización de nuevas peroxidasas y otros productos con potencial biotecnológico. Se trata de un periodo muy productivo, tanto desde el punto de vista científico como tecnológico. **Esta nueva línea**, basada en el aprovechamiento de residuos de la alcachofa, **me permite liderar mis primeros proyectos como investigador principal, establecer convenios con varias empresas, depositar dos patentes y generar una empresa de base tecnológica (EBT)** dentro de la Universidad de Murcia.

Algunas publicaciones relevantes:

- Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Phytochemistry*. 2005. 66, 1476-1484. (Citaciones: 161).
- Characterization of the milk-clotting properties of extracts from artichoke (*Cynara scolymus*, L.) flowers. *International Dairy Journal*. 2007. 17, 1393-1400. (Citaciones: 66).

Línea de Investigación Propia

Mi participación como **coordinador e investigador principal de un proyecto europeo (UE INTAS_LS/727/00)** para potenciar las aplicaciones biotecnológicas de los productos del té, nos permitió descubrir que las catequinas del té verde poseían una actividad anticancerígena basada en su actividad antifolato. Así, **desde 2004 dirijo un equipo de Investigación en Oncología Molecular**. Esta línea nos ha permitido generar nuevos inhibidores para la enzima dihidrofolato reductasa, así como abordar nuevas terapias sobre cánceres de origen epitelial como el melanoma, el cáncer de mama o de páncreas. Actualmente, estamos trabajando en **tres líneas principales de investigación**: (1) **Epigenética del cáncer**: Conocer los procesos epigenéticos que controlan la fisiopatología del cáncer. Esta línea se centra en conocer la metilación de histonas y factores de transcripción que intervienen en el desarrollo del cáncer con el fin de diseñar fármacos y combinaciones antimetilantes para controlar su proliferación y expansión (metástasis); (2) **Mecanismos de resistencia a fármacos**: En esta línea de investigación se estudian los procesos fisiológicos que dan lugar a la resistencia a los tratamientos convencionales en diferentes tipos de cáncer de origen epitelial. Conocer estos mecanismos puede conducir a estrategias más efectivas para el tratamiento del cáncer. Descubrir cómo afecta la metilación de proteínas a la resistencia a la radio o inmunoterapia es un objetivo importante de esta línea de investigación. (3) **Diseño y síntesis de nuevos agentes antitumorales**: En colaboración con el Prof. Alberto Tárraga (Universidad de Murcia), nuestro grupo trabaja en la síntesis de nuevos antifolatos como fármacos antitumorales. Entre los objetivos de esta investigación está **colaborar con diversos profesionales de la oncología translacional (Dr. Cabezas, IMIB) y clínica (Dr. Piñero, IMIB)** con el fin de diseñar tratamientos más efectivos y personalizados para pacientes con cáncer.

Algunas publicaciones relevantes:

- The antifolate activity of tea catechins. *Cancer Research*. 2005. 65, 2059–2064. (Citaciones: 121).
- Directed phenotype switching as an effective antimelanoma strategy. *Cancer Cell*. 2013. 24, 105–119. (Citaciones: 89).

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

He participado en **29 proyectos de investigación competitivos** (en **14 de ellos como Investigador Principal**) incluyendo **6 acciones de la UE** (1 INTAS, 1 ERA, 2 COST, 1 HCM, 1 TMR).

Proyectos como IP (Últimos 10 años):

- 20809/PI/18. Reprogramación epigenética y metabólica inducida por nuevas terapias hipometilantes como aproximación para mejorar la respuesta a la inmunoterapia de tumores epiteliales de melanoma y mama. Fundación Séneca (Agencia de ciencia y tecnología de la Región de Murcia). 01/04/2019-31/09/2022. 99.000 €.
- SAF2016-77241-R, Modulación epigenética de las células tumorales para su sensibilización a la radio e inmunoterapia. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. 30/12/2016-29/12/2021. 181.500 €.
- SAF2013-48375-C2-1-R. Modulación de la metilación de proteínas como nuevas terapias epigenéticas contra tumores de origen epitelial. Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigación. 01/01/2014-31/12/2016. 112.530 €.
- 19304/PI/14. Una nueva generación de terapias epigenéticas contra tumores de origen epitelial. Fundación Séneca (Agencia de ciencia y tecnología de la Región de Murcia). 01/07/2015-30/06/2018. 85.000 €.
- UE-FP7 (ERA293514). Integrating Georgia into the European research area. EC Comission. 01/01/2012-31/12/2015. 850.000 €.
- 15230/PI/10. Desarrollo de combinaciones terapéuticas contra el melanoma y el cáncer de mama usando nuevos antifolatos derivados de las catequinas del té. Fundación Séneca (Agencia de ciencia y tecnología de la Región de Murcia). 44.000 €.
- SAF2009-12043-C02-01. Diseño de terapias combinadas con antifolatos derivados de las catequinas del té para el tratamiento del cáncer. Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigación. 01/01/2010-31/12/2012. 147.620 €.

PUBLICACIONES

He publicado un total de **202 artículos**, todos ellos recogidos en la Web of Science (WOS). Se seleccionan 10 de estas publicaciones:

1. Chauvistré H, et al. Rodríguez-López JN, Haass NK, Schadendorf D, Roesch A. Persisten state-directed transitioning and vulnerability in melanoma. **Nat Commun.** **2022**. 13:3055. doi: 10.1038/s41467-022-30641-9. (IF = **14.92**).
2. Sánchez-Del-Campo L, Martí-Díaz R, Montenegro MF, González-Guerrero R, Hernández-Caselles T, Martínez-Barba E, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN. MITF induces escape from innate immunity in melanoma. **J Exp Clin Cancer Res.** **2021**. 40:117. doi: 10.1186/s13046-021-01916-8. (IF = **11.16**).
3. Martí-Díaz R, Montenegro MF, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN, Sánchez-Del-Campo L. Acriflavine, a Potent Inhibitor of HIF-1 α , Disturbs Glucose Metabolism and Suppresses ATF4-Protective Pathways in Melanoma under Non-Hypoxic Conditions. **Cancers (Basel).** **2020**. 13:102. doi: 10.3390/cancers13010102. (IF = **6.64**).
4. Montenegro MF, González-Guerrero R, Sánchez-Del-Campo L, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Rodríguez-López JN. PRMT1-dependent methylation of BRCA1 contributes to the epigenetic defense of breast cancer cells against ionizing radiation. **Sci Rep.** **2020**. 10:13275. doi: 10.1038/s41598-020-70289-3. (IF = **4.38**).

5. Montenegro MF, Sánchez-Del-Campo L, González-Guerrero R, Martínez-Barba E, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Rodríguez-López JN. Tumor suppressor SET9 guides the epigenetic plasticity of breast cancer cells and serves as an early-stage biomarker for predicting metastasis. **Oncogene**. 2016. 35:6143-6152. doi: 10.1038/onc.2016.154. (IF = 9.87).
6. Montenegro MF, González-Guerrero R, Sánchez-del-Campo L, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Rodríguez-López JN. Targeting the epigenetics of the DNA damage response in breast cancer. **Cell Death Dis**. 2016. 7:e2180. doi: 10.1038/cddis.2016.85. (IF = 8.47).
7. Montenegro MF, Sánchez-del-Campo L, Fernández-Pérez MP, Sáez-Ayala M, Cabezas-Herrera J, Rodríguez-López JN. Targeting the epigenetic machinery of cancer cells. **Oncogene**. 2015. 34:135-43. doi: 10.1038/onc.2013.605. (IF = 9.87).
8. Sáez-Ayala M, Montenegro MF, Sánchez-Del-Campo L, Fernández-Pérez MP, Chazarra S, Freter R, Middleton M, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN. Directed phenotype switching as an effective antimelanoma strategy. **Cancer Cell**. 2013.24:105-19. doi: 10.1016/j.ccr.2013.05.009. (IF = 31.74).
9. Navarro-Perán E, Cabezas-Herrera J, García-Cánovas F, Durrant MC, Thorneley RN, Rodríguez-López JN. The antifolate activity of tea catechins. **Cancer Res**. 2005. 65:2059-64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3469. (IF: 12.07).
10. Rodríguez-López JN, Lowe DJ, Hernández-Ruiz J, Hiner AN, García-Cánovas F, Thorneley RN. Mechanism of reaction of hydrogen peroxide with horseradish peroxidase: identification of intermediates in the catalytic cycle. **J Am Chem Soc**. 2001. 123:11838-47. doi: 10.1021/ja011853+. (IF = 15.42).

CONGRESOS

He participado en un gran número de Congresos Nacionales e Internacionales (más de 100) y en todo tipo de modalidades: presentación de posters, presentaciones orales y ponencias invitadas. También he organizado dos Congresos Internacionales y una Escuela de Verano Internacional. Algunas de estas participaciones se exponen a continuación:

- 2014:** Organización de Congreso: Presidente del Comité organizador del Congreso “International Conference on Food and Biotechnology” (ICFB 2014), Tbilisi, Georgia.
- 2002:** Organización de Congreso: Secretario del Comité organizador del Congreso “VI International Plant Peroxidase Symposium”, Murcia, España.
- 2014:** Organización de Escuela de Verano: Miembro del Comité organizador de la Escuela de Verano “International Summer School for Young Scientists: Enhancing health promoting compounds in food”, Bazaleti, Georgia.
- 2018:** Ponencia invitada: NCRI Cancer Conference. National Cancer Research Institute. Glasgow, Reino Unido.
- 2012:** Ponencia invitada: The melanocyte and its environment. 17th ESPCR meeting. Ginebra, Suiza.
- 2004:** Ponencia invitada: Mechanisms of cell death by tea polyphenols. 12th ECDO Euroconference on Apoptosis. Creta, Grecia.
- 1997:** Ponencia invitada: 46 Harden Conference, The Biochemical Society. Plymouth, Reino Unido.

TESIS DOCTORALES

He dirigido un total de **15 Tesis Doctorales** (en **5 de ellas como director único**). Se seleccionan 5 Tesis Doctorales:

1. Desarrollo de terapias epigenéticas contra cánceres de origen epitelial. Rebeca González Guerrero. 2020. Sobresaliente cum laude (Doctorado Internacional). (Directores: J.N. Rodríguez López y M.F. Montenegro Arce).
2. Uso de sustancias naturales como terapia contra el cáncer: Terapias combinadas aplicadas sobre cánceres epiteliales. Manel Ben Hammouda. 2018. Sobresaliente cum laude (Doctorado Internacional). (Directores: J.N. Rodríguez López y E. Khadija).
3. Bases moleculares de la resistencia del melanoma a los antifolatos: Diseño de nuevas estrategias terapéuticas. DOCTORANDO: María Piedad Fernández Pérez (Beneficiaria de un contrato predoctoral del Subprograma Estatal de Formación. Becaria FPU). 2015. Sobresaliente cum laude y Premio Extraordinario (Doctorado Europeo). (Directores: J.N. Rodríguez López y L. Sánchez del Campo).
4. Diseño, síntesis y actividad antitumoral de inhibidores de dihidrofolato reductasa, basados en la estructura de las catequinas del té. Magalí Sáez Ayala (Beneficiaria de un contrato predoctoral del Subprograma Estatal de Formación. Becaria FPI asignada al Proyecto SAF2006-07040-C02-01). 2011. Sobresaliente cum laude y Premio Extraordinario. (Director: J.N. Rodríguez López).
5. Diseño, síntesis y actividad antitumoral de un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, derivado de las catequinas del té, para el tratamiento del melanoma. Luis Sánchez del Campo Ferrer. 2009. Sobresaliente cum laude y Premio Extraordinario. (Director: J.N. Rodríguez López).

COLABORACIONES INTERNACIONALES

Andrew T. Smith (Universidad de Sussex, Reino Unido)

En el laboratorio del Dr. Smith aprendí las técnicas de biología molecular necesarias para la clonación de genes y la mutación dirigida de proteínas. Durante esta estancia se produjeron varios mutantes de peroxidasa que fueron la base para posteriores trabajos de caracterización cinética y estructural.

Algunas publicaciones relevantes:

- Rodríguez-Lopez JN, Smith AT, Thorneley RN. Effect of distal cavity mutations on the binding and activation of oxygen by ferrous horseradish peroxidase. *J Biol Chem.* 1997. 272:389-95. (Citaciones: 41).
- Gilfoyle DJ, Rodriguez-Lopez JN, Smith AT. Probing the aromatic-donor-binding site of horseradish peroxidase using site-directed mutagenesis and the suicide substrate phenylhydrazine. *Eur J Biochem.* 1996. 236:714-22. (Citaciones: 36).

Roger N. Thorneley (John Innes Centre, Reino Unido)

La colaboración con el Prof. Thorneley fue más allá de mi estancia en su laboratorio. Durante los siguientes años, y hasta su jubilación, mantuvimos una colaboración efectiva compartiendo publicaciones y proyectos de investigación. En su laboratorio se realizaron los protocolos para la producción a gran escala de los mutantes de peroxidasa, así como la caracterización cinética de estos por técnicas de cinética rápida con stopped-flow.

Algunas publicaciones relevantes:

- Rodríguez-López JN, Gilabert MA, Tudela J, Thorneley RN, García-Cánovas F. Reactivity of horseradish peroxidase compound II toward substrates: kinetic evidence for a two-step mechanism. *Biochemistry*. 2000. 39:13201-9. (Citaciones: 129).
- Rodríguez-López JN, Fenoll LG, García-Ruiz PA, Varón R, Tudela J, Thorneley RN, García-Cánovas F. Stopped-flow and steady-state study of the diphenolase activity of mushroom tyrosinase. *Biochemistry*. 2000. 39:10497-506. (Citaciones: 119).

Peter Rich (Glynn Research Institute, Reino Unido).

Fui invitado por el Prof. Rich a su laboratorio en Bodmin para realizar cinética rápida mediante fotólisis por láser. Esta técnica nos permitió determinar la cinética de recombinación del oxígeno y el monóxido de carbono a los distintos mutantes de peroxidasa.

Algunas publicaciones relevantes:

- Meunier B, Rodriguez-Lopez JN, Smith AT, Thorneley RN, Rich PR. Laser photolysis behavior of ferrous horseradish peroxidase with carbon monoxide and cyanide: effects of mutations in the distal heme pocket. *Biochemistry*. 1995. 34:14687-92. (Citaciones: 23).

Giulietta Smulevich (Universidad de Florencia, Italia)

Realicé una estancia corta post-doctoral en el laboratorio de la Dra. Smulevich, donde realizamos estudios de Resonancia de Raman para elucidar la estructura de los mutantes de peroxidasa.

Algunas publicaciones relevantes:

- Howes BD, Rodriguez-Lopez JN, Smith AT, Smulevich G. Mutation of distal residues of horseradish peroxidase: influence on substrate binding and cavity properties. *Biochemistry*. 1997. 36:1532-43. (Citaciones: 111).
- Feis A, Rodriguez-Lopez JN, Thorneley RN, Smulevich G. The distal cavity structure of carbonyl horseradish peroxidase as probed by the resonance Raman spectra of His 42 Leu and Arg 38 Leu mutants. *Biochemistry*. 1998. 37:13575-81. (Citaciones: 48).

Emma Raven (University of Leicester, Reino Unido)

Colaboramos en la caracterización cinética de una ascorbato peroxidasa recombinante producida en su laboratorio. La detección de un radical de triptófano durante la reacción con el peróxido de hidrógeno desveló un mecanismo singular en las peroxidases vegetales y que abría ciertas expectativas para el uso de estas enzimas como biocatalizadores en aplicaciones industriales.

Algunas publicaciones relevantes:

- Hiner AN, Raven EL, Thorneley RN, García-Cánovas F, Rodríguez-López JN. Mechanisms of compound I formation in heme peroxidases. *J Inorg Biochem*. 2002. 91:27-34. (Citaciones: 123).
- Hiner AN, Martínez JI, Arnao MB, Acosta M, Turner DD, Lloyd Raven E, Rodríguez-López JN. Detection of a tryptophan radical in the reaction of ascorbate peroxidase with hydrogen peroxide. *Eur J Biochem*. 2001. 268:3091-8. (Citaciones: 60).

Giorgi Kvesitadze (Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology, Georgia)

La colaboración con el Prof. Kvesitadze (Presidente de la Academia Nacional de las Ciencias de Georgia) va más allá de la colaboración puramente científica y se adentra en el campo de las acciones estratégicas. Durante más de 10 años, nuestros grupos de investigación han estado compartiendo proyectos europeos centrados en integrar a la República de Georgia en el ámbito de la ciencia europea. En este sentido, se han

estudiado las fortalezas de la ciencia de este país con el fin de generar un entorno competitivo con otros países de su franja geográfica. Estos proyectos han permitido acerca la ciencia europea a jóvenes investigadores de este país mediante la organización de Congresos o Escuelas de verano, así como la promoción de estancias de estos investigadores en laboratorios europeos de excelencia.

Proyectos en común:

- UE-FP7 (ERA293514). Integrating Georgia into the European research area. EC Comission.
- UE INTAS (LS/727/00). Prevention of food spoilage by supression of phenoloxidase, peroxidase and growth of patogenic microflora by use of natural inhibitors of plant origin. EC Comission.

Colin Goding (Universidad de Oxford, Ludwig Institute of Cancer Research, Reino Unido)

En la actualidad, y desde los 10 últimos años, mantenemos una colaboración fluida y continua con el grupo de investigación del Prof. Goding. Además de compartir publicaciones recientes, su grupo ha servido como apoyo a la formación de estudiantes pre-doctorales y post-doctorales de nuestro grupo. Nuestra colaboración, en el marco del melanoma, nos ha permitido acceder a financiación de ciertas organizaciones no gubernamentales de Reino Unido y hemos solicitado varios proyectos con el fin de alcanzar un objetivo común, el diseño de nuevas terapias contra el melanoma.

Algunas publicaciones relevantes:

- Sánchez-Del-Campo L, Martí-Díaz R, Montenegro MF, González-Guerrero R, Hernández-Caselles T, Martínez-Barba E, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN. MITF induces escape from innate immunity in melanoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021. 40:117. (Citaciones: 4).
- Martí-Díaz R, Montenegro MF, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN, Sánchez-Del-Campo L. Acriflavine, a Potent Inhibitor of HIF-1 α , Disturbs Glucose Metabolism and Suppresses ATF4-Protective Pathways in Melanoma under Non-Hypoxic Conditions. *Cancers (Basel).* 2020. 13:102. (Citaciones: 9).
- Sáez-Ayala M, Montenegro MF, Sánchez-Del-Campo L, Fernández-Pérez MP, Chazarra S, Freter R, Middleton M, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN. Directed phenotype switching as an effective antimelanoma strategy. *Cancer Cell.* 2013.24:105-19. (Citaciones: 89).

Khadija Essafi-Benkhadir (Instituto Pasteur de Túnez, Túnez).

El uso de venenos de serpiente para el tratamiento del melanoma ha sido el foco de nuestra colaboración. Además de la publicación de varios artículos, esta colaboración ha sido consolidada por la presentación de una Tesis Doctoral co-tutelada entra las Universidades de Murcia y de Tunis El Manar en el año 2018.

Algunas publicaciones relevantes:

- Hammouda MB, Riahi-Chebbi I, Souid S, Othman H, Aloui Z, Srairi-Abid N, Karoui H, Gasmi A, Magnenat EM, Wells TNC, Clemetson KJ, Rodríguez-López JN, Essafi-Benkhadir K. Macrovipectin, a C-type lectin from *Macrovipera lebetina* venom, inhibits proliferation migration and invasion of SK-MEL-28 human melanoma cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2018. 1862:600-614. (Citaciones: 17).
- Hammouda MB, Montenegro MF, Sánchez-Del-Campo L, Zakraoui O, Aloui Z, Riahi-Chebbi I, Karoui H, Rodríguez-López JN, Essafi-Benkhadir K. Lebein, a Snake Venom Disintegrin, Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells. *Toxins (Basel).* 2016.8:206. (Citaciones: 13).

Alexander Roesch (Hospital Universitario de Essen, Alemania)

El grupo del Prof. Roesch ha probado nuestras catequinas sintéticas como una estrategia para un tratamiento del melanoma en la que se induce un cambio fenotípico mediante la activación del factor de transcripción MITF en combinación con un inhibidor de la H3K4 demetilasa KDM5B (JARID1B). Estos estudios han dado lugar a una publicación reciente conjunta en una revista con alto índice de impacto (Nature Communications).

Algunas publicaciones relevantes:

- Chauvistré H, Shannan B, Daignault-Mill SM, Ju RJ, Picard D, Egetemaier S, Váraljai R, Gibhardt CS, Sechi A, Kaschani F, Keminer O, Stehbens SJ, Liu Q, Yin X, Jeyakumar K, Vogel FCE, Krepler C, Rebecca VW, Kubat L, Lueong SS, Forster J, Horn S, Remke M, Ehrmann M, Paschen A, Becker JC, Helfrich I, Rauh D, Kaiser M, Gul S, Herlyn M, Bogeski I, Rodríguez-López JN, Haass NK, Schadendorf D, Roesch A. Persister state-directed transitioning and vulnerability in melanoma. Nat Commun. 2022. 13:3055.

Jo Waaler (Hospital Universitario de Oslo, Noruega)

Esta colaboración trata de incrementar el reconocimiento inmunológico del melanoma mediante combinaciones con inhibidores de la enzima tanquirasa y compuestos anti-PD1. La colaboración es muy reciente y, aunque todavía no se han obtenido publicaciones conjuntas, nuestro compromiso de cooperación queda de manifiesto por la solicitud de un proyecto conjunto.

Proyectos solicitados:

- Tankyrase Inhibition in Melanoma Immunotherapy. 2022. Norwegian Cancer Society.

TRANSFERENCIA

PROYECTOS DE DESARROLLO EMPRESARIAL Y FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN TÉCNICA

Se incluyen aquellos Proyectos competitivos concedidos en convocatoria pública. Se trata de proyectos con un alto carácter tecnológico y enfocados a la obtención de proteínas naturales y recombinantes. Nuestro grupo de investigación participó activamente por su experiencia e infraestructura para la purificación de proteínas. En los proyectos mencionados, además de las empresas participantes, también se colaboró con otros centros de investigación nacionales como el CSIC y el IMIDA. Estos proyectos permitieron la contratación de personal en formación, así como doctores y tecnólogos

Proyectos como IP:

- Investigación para la puesta a punto de la producción de enzimas industriales utilizando plantas como biofactorias. Entidad: Ministerio de Ciencia y Tecnología. Convocatoria: Proyectos PROFIT (FIT-010000-2004-103). Empresa colaboradora: AGRENVEC, S.L. (España). Fecha: 01/01/2004 al 30/06/2006. Importe: 79.594 €.
- Obtención, purificación y aplicaciones de proteasas de origen vegetal (PROTEA). Entidad: Consejería de Economía, Empresa e Innovación (Región de Murcia). Convocatoria: Ayudas para la realización de proyectos de investigación y desarrollo (2I04SU004). Empresa colaboradora: ARTBIOCHEM, S.L. (España). Fecha: 07/07/2004 al 06/01/2006. Importe: 62.854 €.
- Diseño y optimización de Sistemas de expresión de proteínas en eucariotas (PROVIRAL). Entidad: Consejería de Educación y Cultura (Región de Murcia). Convocatoria: Ayudas para la realización de proyectos de investigación y desarrollo en Biotecnología (07BIO2005-01-6464). Empresa colaboradora: ARTBIOCHEM, S.L. (España). Fecha: 29/12/2005 al 28/12/2007. Importe: 102.036 €.

CONTRATOS CON EMPRESAS

Se incluyen los contratos Artículo 83. **Como investigador principal he participado en 11 contratos** con empresas nacionales e internacionales con el fin de transferir y explotar conocimientos generados en nuestro laboratorio. Como investigador colaborador participé en 2 contratos.

Empresas colaboradoras (Contratos como IP):

Plant Bioscience Limited (PBL; Reino Unido): se firmaron 3 convenios con el fin de generar conocimiento sobre la aplicación en oncología de nuevas moléculas sintetizadas en nuestro laboratorio y análogas a las catequinas de té. Los trabajos iban dirigidos a la generación de patentes y protección de los resultados.

- Design, synthesis and characterization of DHFR inhibitor based on the structure of tea catechins. Fecha: 22/02/2005 al 21/11/2005. Importe: 22.873 €.
- Combinational cancer therapies based on the antifolate activity of natural and synthetic tea catechins. Fecha: 12/02/2007 al 18/08/2007. Importe: 27.162 €.
- Administration and pharmacokinetics of synthetic tea catechins for melanoma and breast cancer therapies. Fecha: 24/06/2008 al 24/12/2008. Importe: 27.162 €.

Artbiochem, S.L. (España): se firmó 1 convenio destinado a la puesta a punto de la metodología necesaria para la obtención de proteasas de origen vegetal.

- Obtención, purificación y aplicaciones de proteasas de origen vegetal. Fecha: 22/06/2004 al 31/12/2006. Importe: 12.528 €.

Bioprodin S.L. (España): se firmaron 2 convenios destinados al estudio de la actividad de las nuevas catequinas sintéticas derivadas del té verde.

- Propiedades antitumorales del té verde relacionadas con la inhibición de dihidrofolato reductasa. Fecha: 29/03/2007 al 29/03/2009. Importe: 3.480 €
- Actividad antitumoral de nuevos derivados sintéticos de las catequinas del té. Fecha: 28/10/2013 al 27/10/2015. Importe: 11.495 €.

Grontal Soluciones Biotecnológicas S.L. (España): se firmaron 2 convenios para la valorización de residuos vegetales y su aplicación en modelos tumorales.

- Actividad biológica de compuestos fenólicos en aceite de oliva. Fecha: 01/07/2010 al 01/07/2011. Importe: 10.620 €.
- Actividad biológica de reguladores epigenéticos como agentes antitumorales contra el cáncer de páncreas. Fecha: 04/11/2016 al 04/11/2017. Importe: 8.076,75 €.

IDP Discovery Pharma (España): se firmaron 3 contratos para probar la actividad de moléculas singulares generadas por la empresa IDP Discovery Pharma sobre melanoma, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

- Actividad biológica de nuevos compuestos en melanoma. Fecha: 02/10/2017 al 02/04/2018. Importe: 12.511,4 €.
- Actividad biológica de nuevos compuestos en cáncer de mama y angiogénesis. Fecha: 26/11/2019 al 31/12/2021. Importe: 54.108 €.
- Papel de ASCL1 en la heterogeneidad celular del cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). Fecha: 08/06/2022 al 07/12/2022. Importe: 15.596 €.

CONVENIOS CON FUNDACIONES

Se incluyen Convenios con Fundaciones sin ánimo de lucro y con un marcado valor social. Entre estas entidades se incluyen convenios con la **Fundación de la Asociación Española contra el Cáncer (FAECC)** y la **Fundación "OXFORD CANCER RESEARCH CENTRE DEVELOPMENT"**. En ambos convenios mi participación fue como Investigador Principal.

Convenios como IP:

- Convenio con la Fundación de la AECC. Título: Síntesis de antifolatos derivados de las catequinas del té y su uso en terapias combinadas contra el cáncer de mama. Fecha: 01/12/2010 al 31/12/2014. Importe: 150.883,05 €.
- Convenio con la Fundación "OXFORD CANCER RESEARCH CENTRE DEVELOPMENT". Título: Generating melanoma-initiating cells and pre-clinical testing a novel anti-melanoma agent (C38302/A17317). Fecha: 01/03/2014 al 31/03/2015. Importe: 8.188,67 €.

PATENTES

He participado como inventor en **2 Patentes nacionales** (1 de ellas licenciada por la empresa Bioproductos S.L) y **6 Patentes internacionales** (5 de ellas licenciadas por PDL y 1 por IDP Discovery Pharma). Algunas de estas patentes se describen a continuación:

1. José Neptuno Rodríguez López. GB1214877.1. Compounds for treatment of tumours United Kingdom. 23/08/2012. Universidad de Murcia.
2. José Neptuno Rodríguez López; María Fernanda Montenegro; María Piedad Fernández Pérez. GB1212586.0. Methods and compositions to overcome cytotoxic drug resistance in melanoma United Kingdom. 23/08/2012. Universidad de Murcia.
3. José Neptuno Rodríguez López et al. WO2014/012902A2. Melanosome transport inhibition for the treatment of melanoma. United Kingdom. 16/07/2012. Universidad de Murcia.
4. Santiago Esteban, Laura Nevola, Miguel Moreno, María Fernanda Montenegro, José Neptuno Rodríguez López. 20383169.8-1118. VEGF-Regulating peptides. EPO. 29/12/2020. IDP Discovery Pharma.

EMPRESAS DE BASES TECNOLÓGICA (EBTs)

Como investigador de la Universidad de Murcia he sido **promotor de 2 EBTs** que nacieron para llevar a la industria una serie de procesos desarrollados en mi laboratorio. Fui socio fundador de ambas empresas.

ARTBIOCHEM, S.L.: Empresa de concepción biotecnológica, con vocación innovadora. **Es la primera spin-off de la Universidad de Murcia, clasificada como empresa NEOTEC por el CDTI, y creada en 2002** con la misión de investigar y producir enzimas y otras biomoléculas de origen vegetal, así como el desarrollo de los procesos para producirlas y situarlas en el mercado. El desarrollo de la empresa se realizó en dos fases, una primera fase de I+D en la que se desarrolló y optimizó el proceso en una planta piloto escalable, y una segunda fase de construcción y puesta en marcha de la planta industrial, construida en una parcela de 5.000 m² ubicada en el polígono industrial de la localidad de Archena, Murcia, y que inició su actividad industrial en marzo de 2005. **Como investigador de la Universidad de Murcia fui promotor de esta empresa que nació para llevar a la industria una serie de procesos desarrollados en mi laboratorio.** Fui socio fundador (se adjunta certificado de constitución de la empresa) y permanecí en la empresa hasta el año 2006 donde decido vender mis acciones. Durante el periodo en el que fui socio de ARTBIOCHEM, S.L. (2002-2006), esta empresa tenía una actividad enfocada a la obtención de tecnología, subvenciones para la puesta en marcha de la planta industrial y la incorporación de doctores y tecnólogos. Así, **durante este periodo la empresa consiguió un proyecto NEOTEC (Producción de sustancias bioquímicas de origen vegetal, alcachofa y alcachofera; 1.2M €) y la contratación de 2 doctores mediante el Programa Nacional Torres Quevedo.**

BIOPRODIN, S.L.: Nació como una spin-off que intentaba aglutinar a varias instituciones de investigación de la Región de Murcia, con el fin de explotar la tecnología desarrollada en estos centros. **La empresa estaba formada por socios-investigadores de la Universidad de Murcia (en los que estoy incluido), CEBAS-CSIC y el Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA).** Entre los proyectos que se desarrollaron se incluyen la valorización de residuos de alcachofa, la producción enzimas y otras biomoléculas de origen vegetal y recombinantes, así como el desarrollo de los procesos para producirlas, y la puesta a punto de una plataforma para la cría del gusano de seda y su uso en biomedicina y biotecnología. **Como investigador de la Universidad de Murcia fui socio fundador.** La empresa generó contratos de transferencia con las tres entidades citadas con anterioridad y otras entidades públicas y privadas y **fue el pilar para la creación de un Centro Tecnológico en la Región de Murcia para el desarrollo del gusano de seda y su uso en biomedicina y biotecnología.** Durante su periodo de actividad Bioprodin S.L. permitió la contratación de 2 doctores mediante el Programa Nacional Torres Quevedo. Algunos de los productos desarrollados por la empresa, como la producción recombinante de TFG-beta, forman parte de los catálogos comerciales de empresas como Agrenvec, S.L.

DOCENCIA

Además de la generación del conocimiento, la transmisión de éste es una labor fundamental del Profesorado Universitario. Una buena sintonía entre la actividad investigadora y docente de un profesor supone un gran beneficio, no sólo para la formación completa y continua de éste, sino sobre todo para la formación y el desarrollo del alumno universitario. Un resumen de mi actividad docente se describe a continuación.

- Experiencia docente universitaria durante 28 años e impartida al amparo de diferentes categorías profesionales como Becario de Investigación, Profesor Asociado, Profesor Ayudante, Profesor Titular de Universidad y Catedrático de Universidad.
- He impartido cerca de 3000 horas lectivas (teórica y práctica) en primer y segundo ciclo de las Licenciaturas de Bioquímica y Biología, así como en los Grados de Biología, Biotecnología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Murcia.
- Durante 20 años he sido coordinador en asignaturas impartidas en diversas facultades de la Universidad de Murcia.
- He participado de forma continuada en la docencia en tercer ciclo/postgrado desde mi incorporación como Doctor al Departamento (1996). Está docencia ha sido impartida en los Programas de Doctorado (del 2004 al 2007) y Postgrado de mi departamento, así como en el Master en Biología Molecular y Biotecnología (Mención de Calidad).
- En cuanto a la tutorización de alumnos, he dirigido 15 Tesis Doctorales, 3 Tesis de Licenciatura, 7 Trabajos Fin de Máster (TFMs), 21 Trabajos Fin de Grado (TFGs) y 2 alumnos de Practicas Externas. Tutor de 2 doctorandos dentro del Programa EC Erasmus Mundus.
- En los últimos 5 años he impartido docencia en la asignatura “Avances Científicos-Tecnológicos, como mejoran la calidad de vida” del Aula Sénior de la Universidad de Murcia.
- He impartido docencia de postgrado, por invitación, en Programas de Doctorado de instituciones externas como la Universidad Rovira i Virgili (Tarragona) y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

GESTIÓN

CARGOS DESEMPEÑADOS EN LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jul 2009 > Jul 2011: Secretario del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A. Universidad de Murcia.

COMISIONES DE EVALUACIÓN DE ANECA

Feb 2016 > Mar 2021: Presidente de la Comisión A5 de la ANECA del Programa ACADEMIA para el acceso a los cuerpos docentes universitarios de Profesor Titular de Universidad y Catedrático de Universidad.

May 2020: Miembro de la comisión de expertos para asesorar a la Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora en el campo de las Ciencias de la Naturaleza y Bioquímica (BOE N°159, de 6 de junio de 2020).

Nov 2013 > Ene 2016: Vocal de la Comisión del Programa ACADEMIA de la ANECA para el acceso al Cuerpo de Catedráticos de Universidad en la rama de Ciencias.

EVALUACIÓN DE PROYECTOS

Acción Estratégica en Salud (AES) del Instituto de Salud Carlos III

2020-2022: Miembro de las Comisiones Técnicas de Evaluación del Panel del área de Cáncer durante los años 2020, 2021 y 2022.

Agencia Estatal de Investigación

2018: Miembro de la Comisión de evaluación Juan de la Cierva (JDC) FORMACIÓN 2018 BMED.

2015-2016: Miembro de las Comisiones de evaluación JDC INCORPORACIÓN 2015 y 2016 BMED.

2014 > 2021: He evaluado un total de 105 proyectos de investigación para la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP).

Agencia Valenciana de Evaluación y Prospectiva (AVAP)

Nov 2018 > Actualidad: Miembro permanente de la AVAP para evaluación de proyectos en el área de cáncer.

Otras agencias de evaluación

Evaluación de proyectos para diversas Agencias y centros de investigación internacionales como el National Institutes of Health (NIH) en USA, el National Science Centre en Polonia, la agencia German-Israeli (DKFZ-MOST) Cooperation in Cancer Research y la Universidad de Amberes en Bélgica.

PLANES DE POLÍTICA CIENTÍFICA

- Experto en la elaboración del Programa Sectorial de Biotecnología 2003-2006 de la Región de Murcia (ISBN: 84-932456-4-X)
([http://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=4224&IDTIPO=100&RASTRO=c818\\$m22727,22800,44729,4553](http://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=4224&IDTIPO=100&RASTRO=c818$m22727,22800,44729,4553))
- Experto en la elaboración del Plan de Ciencia y Tecnología Región de Murcia 2007-2010.
- Participación en el foro Pymeconecta 2010 organizado por el Instituto de Fomento de la Región de Murcia (INFO) y la CROEM.

GESTIÓN EN SOCIEDADES CIENTÍFICAS

2018 > Actualidad: Vocal de la Comisión de admisiones de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).

2020 > Actualidad: Cónsul de la SEBBM.

DIFUSIÓN SOCIAL

Algunos de los resultados obtenidos por mi equipo de investigación tuvieron una alta difusión social en medios de comunicación regionales (prensa, radio y televisión), nacionales (aparición en RTVE) e internacionales (BBC). Destacar la divulgación de nuestra investigación en el monográfico del periódico La Verdad de Murcia titulado “Ciencia para apagar el cáncer” (2017) y mi aparición en el programa Curiosity 7TV de la Televisión murciana (<https://youtu.be/mp7wa-WEoPg>) (2018).