

CURRICULUM VITAE ABREVIADO (CVA)

Part A. INFORMACIÓN PERSONAL

Nombre	Jaime		
Apellidos	Rubio Martínez		
		http://www.ub.edu/cadrugdesign/	
ID (ORCID)	0000-0002-5529-2325		

A.1. Actual Posición

Posición	Catedrático de Universidad		
Fecha inicial	11/02/2008		
Institución	Universidad de Barcelona (UB)		
Departamento/Centro	Departamento de Ciencia de los Materiales y Química Física	Facultad de Química	

A.2. Posiciones Previas

Periodo	Posición/Institución
01/10/1982 - 11/10/1985	Profesor Ayudante/UB-Tarragona
01/10/1985 - 01/10/1987	Profesor Ayudante /UB-Barcelona
01/10/1987 - 19/06/1988	Profesor Asociado/UB-Barcelona
20/06/1988 - 10/02/2008	Profesor de Universidad/UB-Barcelona
11/02/2008 -	Catedrático de Universidad/UB-Barcelona

A.3. Educación

	Universidad	Año
Licenciatura	UB/España	1982
PhD	UB/España	1986

Parte B. RESUMEN

Hasta 1997, mi investigación se dedicó al **estudio teórico de la quimisorción**. Trabajé en el desarrollo de nuevos métodos computacionales para una comprensión más profunda de la catálisis heterogénea. Durante este período, completé mi doctorado, participé en numerosos proyectos financiados y publiqué una media de seis artículos por año. Posteriormente, cambié mi línea de investigación y creé el grupo de investigación **Modelización de Sistemas Biológicos y Diseño de Fármacos**, asociado a la Facultad de Química (UB) y al Instituto de Química Teórica y Computacional (IQTCUB, María de Maeztu). El grupo cuenta ahora con amplia experiencia en Química Computacional y en el uso de metodologías de diseño de fármacos basadas en la estructura para el desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica. Aunque este es nuestro objetivo principal, aprovechando mi experiencia previa, el grupo también trabaja en el desarrollo de nuevas herramientas computacionales para simplificar el proceso de diseño de fármacos y aumentar su eficiencia.

Actualmente disponemos de una **plataforma** semiautomática eficiente que incluye docking, dinámica molecular convencional (cMD) y no convencional (GaMD), alquimia, fragmentos y análisis, que ha producido resultados rápidos y fiables en una situación de pandemia. En este momento, los frutos de esta plataforma están emergiendo. Por ejemplo, en colaboración con el Dr. T. Thomson (INDICASAT), obtuvimos inhibidores de las proteínas Orf9b y NLRP3 implicadas en el inflammasoma en pocos meses.

Se han desarrollado e implementado **nuevos enfoques metodológicos**, como fdMD, que representa una mejora significativa respecto a otros métodos computacionales ya conocidos en el campo del descubrimiento de fármacos basado en fragmentos. El método demuestra una gran efectividad para localizar sitios de unión experimentales, incluso los alostéricos, y está disponible para la comunidad científica a través de la plataforma GitHub. Sin embargo, los grandes cambios conformacionales son difíciles de capturar con cMD. Para mitigar este

problema, extendimos el método usando GaMD (fdGaMD). Este nuevo software se ha aplicado a datos experimentales, obteniendo muy buenos resultados.

La cinética del proceso de unión es esencial para descifrar el mecanismo de unión. Por ello, hemos acoplado fdMD con el marco de Modelos de Estado de Markov (MSM-fdMD, en colaboración con el Dr. Alex Rodríguez, International Centre for Theoretical Physics, Trieste). Nuestros datos preliminares indican una excelente convergencia en términos de tiempo gracias al uso simultáneo de muchos ligandos. Además, uno de mis estudiantes de doctorado ha trabajado con la Dra. Rocío Mercado en la Universidad Tecnológica de Chalmers (Suecia) para aplicar métodos de inteligencia artificial a nuestra metodología.

También estamos abordando otros enfoques para localizar sitios de unión en sistemas biológicos mediante la búsqueda de **estados de transición**, en colaboración continua con el Prof. JM Bofill (IQTUB). El grupo mantiene numerosas **colaboraciones nacionales e internacionales**, participa en proyectos europeos y fomenta la investigación interdisciplinaria mediante colaboraciones con grupos experimentales que trabajan con dianas relacionadas con cáncer, Parkinson o malaria.

En esta línea, comenzamos a trabajar con la Dra. M. Orzáez del CIPF para realizar pruebas experimentales de inhibidores de la proteína Bax; establecimos colaboración con el Prof. AM Melnick del Weill Cornell Medical College para el estudio de inhibidores de Bcl-6; trabajamos, entre otros, con el Prof. M. Cascante (Facultad de Biología, UB) en el diseño de nuevos inhibidores para dianas terapéuticas como Transcetolasa, G6PD o CDK4/6; con el Prof. N. Agell (Facultad de Medicina, UB) en el diseño de inhibidores de KRas; y con el Dr. E. Estebañez (IBUB) para estructuras de rayos X.

Como resultado de estas y otras colaboraciones, tenemos compuestos prometedores para muchas dianas que muestran actividad en el rango micromolar en ensayos *in vitro*. No obstante, dado que nuestro objetivo final es obtener nuevos candidatos que puedan desarrollarse como fármacos generando propiedad intelectual, colaboramos con el Prof. MD Pujol (Facultad de Farmacia, UB) para sintetizar nuevos compuestos basados en los previamente obtenidos y aumentar su actividad biológica. Además, contamos con una **patente** relacionada con KRas.

Participo en tres programas de máster diferentes, impartiendo asignaturas relacionadas con el diseño de fármacos. Cada año superviso trabajos finales de máster que contribuyen a la investigación de nuestro grupo, y algunos estudiantes permanecen trabajando con nosotros. En el último año, tres de mis estudiantes completaron su doctorado, uno de ellos co-supervisado con el Prof. Alexandre Varnek en la Universidad de Estrasburgo gracias al proyecto europeo TubInTrain, y actualmente tengo dos estudiantes de doctorado. Muchos de nuestros doctores trabajan en empresas privadas, como la Dra. Marta Pinto, científica sénior en AbbVie. También recibimos estudiantes posdoctorales de otros países.

Parte C. MERITOS RELEVANTES

C.1. Publicaciones

- 1) Ana Isabel Avilés-Alfá; Joao Zulaica; Juan J. Perez; Jaime Rubio-Martínez; Ron Geller*; José M. Granadino-Roldán*. **The Discovery of inhibitors of the SARS-CoV-2 S protein through computational drug repurposing.** Computers in Biology and Medicine. **2024**, 171: 108163
- 2) Guillem Vila-Julià, Juan J. Perez, Jaime Rubio-Martínez*. **A step forward toward selective activation/inhibition of Bak, a pro-apoptotic member of the Bcl-2 protein family: discovery of new prospective allosteric sites using molecular dynamics.** J. Chem. Inf. Model. **2023**, 63:3544–3556
- 3) Andrea Alegre-Martí, Alba Jiménez-Panizo, Adrián Martínez-Tébar, Álvaro Aytes*, Pablo Fuentes-Prior*, Eva Estébanez-Perpiñá*, (13/16). **A hotspot for posttranslational modifications on the androgen receptor dimer interface drives pathology and anti-androgen resistance death.** Sci. Adv. **2023**, 9:eade2175
- 4) Abuasaker, B.; Garrido, E.; Vilaplana, M.; Rubio-Martínez, J.*; Agell, N.*; (10/11). **$\alpha 4$ - $\alpha 5$ helices on surface of KRAS can accommodate small compounds that increase KRAS signaling while inducing CRC cell death.** Int. J. Mol. Sci. **2023**, 24:748
- 5) Jaime Rubio-Martínez*, Ana Jiménez-Alesanco, Laura Ceballos-Laita, Juan J. Pérez, (1/13). **Discovery of Diverse Natural Products as Inhibitors of SARS-CoV-2 M^{pro} Protease through Virtual Screening.** J. Chem. Inf. Model., **2021**, 61:6094-6106

- 6) Cristian Privat, Jose M. Granadino-Roldan, Jordi Bonet, Maria Santos Tomas, Juan Jesús Pérez, Jaime Rubio-Martínez*. **Fragment Dissolved Molecular Dynamics: A systematic and efficient method to locate binding sites.** Phys. Chem. Chem. Phys., **2021**, 23:3123-3134.
- 7) Guillem Vila-Julià, José M Granadino-Roldán, Juan J. Perez, Jaime Rubio-Martínez*. **Molecular Determinants for the Activation/Inhibition of Bak Protein by BH3 Peptides.** J. Chem. Inf. Model., **2020**, 60:1632-1643.
- 8) Eduardo Garrido, Juan Lázaro, Montserrat Jaumot, Neus Agell *, Jaime Rubio-Martínez*. **Modeling and subtleties of K-Ras and Calmodulin interaction.** PLoS computational biology. **2018**, 14: e1006552.
- 9) Patricia Gomez-Gutierrez, Jaime Rubio-Martínez, Juan J. Perez*. **Identification of Potential Small Molecule Binding Pockets in p38 α MAP Kinase.** J. Chem. Inf. Model., **2017**, 57:2566-2574.
- 10) Juan J. Perez, M. Santos Tomas, Jaime Rubio-Martínez*. **Assessment of the Sampling Performance of Multiple-Copy Dynamics versus a Unique Trajectory.** J. Chem. Inf. Model., **2016**, 56:1950-1962.

C.2. Congresos

- 1) María Nuria Peralta-Moreno, José M. Granadino-Roldán, Jaime Rubio-Martínez. **Exploring the limits of fragments dissolved molecular dynamics.** 24th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (24th EuroQSAR). **2024**. Barcelona. España. Poster.
- 2) Roberto Jiménez-Villalonga, María Nuria Peralta-Moreno, Maxim Shevelev, Marta Cascante, Jaime Rubio-Martínez. **Exploring the opportunities of machine learning for binding energy prediction.** 24th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (24th EuroQSAR). **2024**. Barcelona. España. Poster.
- 3) María Nuria Peralta-Moreno, Alex Rodríguez-García, José M. Granadino-Roldán, Jaime Rubio-Martínez. **Markov state models with fragment dissolved molecular dynamics as a step forward in drug design.** Modeling interactions in biomolecules IX. **2023**. Průhonice. Czech Republic. Poster and oral communication (MNPM).
- 4) Natàlia De-Moya, Alicia García-Jareño, Mar Orzáez, Jaime Rubio-Martínez. **Quest for compounds that selectively activate the pro-apoptotic Bax protein.** Modeling interactions in biomolecules IX. **2023**. Průhonice. Czech Republic. Poster.
- 5) Víctor Giménez-Oya, Ana Cañuelo, Jaime Rubio-Martínez, José M. Granadino-Roldán. **Computational discovery of compounds against Parkinson disease through pharmacophore directed docking.** 8th EuChemS Chemistry Congress. **2022**. Lisboa. Portugal. Poster.
- 6) Pons, Mònica; Zodda, Erika; Calvo, Cristina; Benítez, Cristina; Rebollo, Elena; Raich, Dalia; Pérez, Daniel; Lama, Raquel; Maestro, David; Cascante, Marta; Villar, Ana; Novoa, Beatriz; Serrano, Anna; Rubio, Jaime; Izquierdo, Nuria; Thomson, Timothy. **Discovery of new inhibitors and mechanisms of inflammasome activation: applications in COVID-19.** PTI-SG CONFERENCE (<https://eventossaludglobal.csic.es/>). **2022**. Valencia. España. Oral communication (TT).
- 7) María Nuria Peralta Moreno; Jaime Rubio-Martínez; José M. Granadino Roldán. **Accelerating the Detection of Allosteric Sites in FBDD.** Computer Simulation and Theory of Macromolecules 2022. **2022**. Hünfeld. Alemania. Oral Communication (MNPM).
- 8) María Nuria Peralta Moreno; Jaime Rubio-Martínez; Alex Rodríguez García; José M. Granadino Roldán. **Applying Markov-State Models on the fragment dissolved Molecular Dynamics method for Drug Design.** IQTC Meeting 2022 (<https://www.iqtc.ub.edu/education-outreach/conferences-symposium/iqtc-meeting-2022/>). **2022**. Barcelona. Poster.
- 9) Privat, C., Madurga, S., Mas, F., Rubio, J. **Deciphering Constant pH Molecular Dynamics in Short Peptides.** Online conference EuChemS Division of Computational and Theoretical Chemistry (e-EuCo-CTC-2021). 25359 - EuChemS Division of European Chemical Society. **2021**. Belgium. Flash communication (Privat C.).
- 10) Garrido, E.; Jaumot, M.; Rubio-Martínez, J.; Agell, N. **Modelling of K-Ras/Calmodulin interaction with molecular dynamics. The present and the future of the Ras Pathway.** 15738 - CIMA. Centro de Investigación Médica Aplicada. **2015**. Spain. Poster.

C.3. Proyectos de investigación

1) A small molecule, activator of oncogenic KRAS signalling, as targeted therapy for colorectal cancer.

Neus Agell. University of Barcelona.

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Proyectos I+D+i Pruebas de Concepto 2022. PDC2022-13365-100

2) Tuning Tubulin Dynamics and Interactions to Face Neurotoxicity: a Multidisciplinary Approach for Training and Research (TubInTrain).

Marta Cascante serratos. University of Barcelona.

European Commission

8P1MCA - HORIZON 2020. PILLAR 1-EXCELLENT SCIENCE. MCA. Marie Skłodowska-Curie Actions.

3) Discovery of small molecules to prevent the severe progression of COVID-19.

Marta Cascante serratos. UB.

Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR).

2020PANDE00048

4) Identificación de Inhibidores de la Proteína-S del Virus Covid-19 por Reposicionamiento de Medicamentos.

José Manuel Granadino Roldán. University of Jaén.

Junta de Andalucía.

CV20-43338

5) Identificación de inhibidores de la proteasa M^{pro} del virus COVID-19 por reposicionamiento de medicamentos.

Juan Jesús Pérez González. Polytechnic University of Catalonia.

Instituto de Salud Carlos III.

COV20/00052

6) Diseño asistido por ordenador y síntesis de nuevos inhibidores enzimáticos de naturaleza heterocíclica con potencial actividad antitumoral.

Jaime Rubio Martínez. UB.

Ministerio de Ciencia e Innovación.

Plan Nacional I+D+i . CTQ2011-29285-C02-02

C.4. transferencias tecnológicas

1) Agell, N.; Pujol, M.D.; Rubio, J.; Jaumot, M.; Garrido, E.; Vilaplana, M.; Abuasaker, B.; Brun, S. *Compounds affecting KRAS* . Application PCT. EP-22383292.4; 27/12/2022. University of Barcelona. *We have a Know-how exploitation contract with ValiRx PLC (<https://valirx.com/>).*