



OFERTA DE CONTRATO PREDOCTORAL PARA LA FORMACION DE DOCTORES ASOCIDO AL PROYECTO MCS-CANMOVE (PID2022-139278OB-I00)

Título del proyecto (acrónimo):

Sistemas químicos multivalentes como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer y enfermedades asociadas al movimiento (MSC-CANMOVE).

Multivalent chemical systems as therapeutic agents for cancer and movement disorders (MCS-CANMOVE)

Referencia del proyecto: PID2022-139278OB-I00

Investigador principal: Miriam Royo Expósito

Publicaciones del IP: <https://scholar.google.es/citations?user=mgMSsioAAAAJ&hl=en>

Resumen del proyecto:

Los Sistemas Químicos Multivalentes (MCS) son moléculas que contienen múltiples grupos funcionales con una distribución espacial asociada a la estructura del esqueleto/andamio. La introducción de biomoléculas/ligandos en los grupos funcionales de MCS los convierte en plataformas adecuadas para desarrollar entidades químicas que interactúan con sistemas biológicos mediante una estrategia de interacción multivalente. Estas moléculas novedosas suelen mostrar propiedades diferentes a las propias biomoléculas individuales que pueden ser moduladas por parámetros como la estructura del esqueleto de MCS, la distribución de sus grupos funcionales, los ligandos/biomoléculas que se les incorporan, entre otros. Nuestro grupo ha desarrollado plataformas multivalentes/multimodales basadas en oligoetilenglicol (OEG), con propiedades aptas para aplicaciones biomédicas. En el proyecto MCS-CANMOVE, aplicaremos la estrategia multivalente utilizando esta plataforma basada en OEG para el desarrollo de dos tipos de agentes terapéuticos:

- 1) Ligandos bivalentes que interactúen de forma selectiva/preferente y simultánea, con los receptores de adenosina y dopamina dentro de los heterómeros (heterodímeros), D1R-D3R, A1R-A2AR y A1R-D1R con aplicación a enfermedades asociadas al movimiento. El manejo clínico de estas enfermedades es complicado y existe la necesidad de encontrar nuevos medicamentos más efectivos y con menor probabilidad de producir efectos secundarios. Los ligandos bivalentes desarrollados en el proyecto MCS-CANMOVE interactuarán preferentemente con estos heterómeros modificando su patrón de señalización y consecuentemente modulando el aparato locomotor sin efectos secundarios.
- 2) Nanosistemas personalizados de administración de fármacos (nanoDDS) para la monoterapia y la terapia combinada del cáncer colorrectal metastásico (mCRC) y el de mama triple negativo (TNBC). Ambos cánceres tienen mal pronóstico, presentando quimiorresistencias, recaídas y metástasis. Las células madre cancerosas (CSC), una subpoblación de las células tumorales, parecen ser en parte responsables de este comportamiento. En el proyecto MCS-CANMOVE diversos fármacos citotóxicos (los actualmente utilizados en clínica y otros selectivos a CSC) se unirán covalentemente a plataformas multivalentes, que tienen componentes hidrofóbicos e hidrofílicos, a través de un enlazador sensible a estímulos externos. Los NanoDDS se generarán mediante un proceso de autoensamblaje inducido por la parte hidrofóbica del unímero. Dependiendo de la composición del unímero, se generaran nanoDDS dirigidos a las células tumorales, sus CSC o ambas, conteniendo un tipo de fármaco (monoterapia) o dos diferentes (terapia combinada). Estos nanoDDS aumentarán la eficacia de estos fármacos al aumentar la penetrabilidad en el tumor, promover una acumulación selectiva en las células tumorales y en CSC, y la liberación de fármacos en microambientes tumorales específicos. El contrato ofertado es para trabajar en esta segunda línea de acción del proyecto.





Plan de formación de la persona contratada para la realización de la tesis:

La persona contratada para la realización de la tesis doctoral trabajará en actividades asociadas al objetivo 2 del proyecto, concretamente en:

- Desarrollo de nuevos espaciadores sensibles a distintas condiciones (pH, enzimas, etc...)
- Síntesis de los distintos nanoconjugados y caracterización (HPLC, HPLC-MS, HRMS y RMN)
- Desarrollo de nuevos agentes de direccionamiento de carácter péptidico y evaluación in vitro (microscopia confocal, citometría de flujo)
- Nanoformulación de los distintos nanoDDS, caracterización físicoquímica (DLS, z-potential and cryo TEM) y estudios de degradación-estabilidad en distintas condiciones (HPLC).
- Evaluación in vitro de los distintos nanoDS (citotoxicidad, microscopía confocal y citometría de flujo) y soporte en los experimentos in vivo.

Con todo ello la persona contratada, adquirirá conocimientos de síntesis orgánica, conjugación, síntesis de péptidos, nanoformulación, estudios de estabilidad y evaluación biológica in vitro tanto de unidades de direccionamiento, como de sistemas de administración de fármacos. Se complementará con cursos específicos o estancias laboratorios nacionales o internacionales para el aprendizaje de aquellas técnicas en las que el grupo no tenga experiencia. El trabajo se realizará en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC) que está situado en el Campus Diagonal de la Universidad de Barcelona, que dispone o tiene acceso a un gran número de infraestructuras necesarias para el desarrollo del proyecto. Dado el carácter multidisciplinar del grupo y del proyecto, y la colaboración con investigadores de diferentes instituciones, algunas actividades serán desarrolladas en colaboración con el Instituto de Recerca de la Vall de Hebron y La Universidad de Tartu (Estonia). Así, se espera que la persona contratada realice una estancia de 3-4 meses en un centro internacional, como la Universidad de Tartu (Estonia), para aprender técnicas de phage display y realizar estudios adicionales con el desarrollo de nuevos homing/targeting peptides para el TNBC y el mCRC.

La persona contratada estará vinculada al programa de doctorado de la Universidad de Barcelona, titulado "Investigación, Desarrollo y Control de Medicamentos" (code: HDK0X) o otro programa similar de igual calidad.

Historial del grupo de investigación:

El grupo de Sistemas Multivalentes para Nanomedicina (MS4N) del IQAC-CSIC y estudia el uso de diferentes tipos de plataformas químicas multivalentes (oligómeros, dendrímeros, polímeros, micelas, nanovesículas lipídicas), en: 1) la generación de ligandos multivalentes para el estudio de la oligomerización de GPCRs y el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para enfermedades asociadas al movimiento y obesidad; 2) el desarrollo de sistemas de administración de fármacos para el tratamiento del cáncer colon, de mama y glioblastoma; 3) sistemas de administración de proteínas para el tratamiento de enfermedades lisosomales; 4) desarrollo de unidades de direccionamiento (péptidos y pequeñas moléculas) o transportadores para incrementar la acumulación de sistemas de administración de agentes terapéuticos en células, tejidos o órganos específicos, o para facilitar la entrada a través de una barrera biológica como la barrera hematoencefálica; y 5) peptidomiméticos como agentes anti-Alzheimer.

Como se puede observar nuestro grupo trabaja en la frontera de la química, la biología y en nanomedicina, lo que hace que las temáticas de trabajo tengan un elevado carácter multidisciplinar. Además, el grupo forma parte de la red Conexión Nanomedicina del CSIC y del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), lo que hace que haya establecido un elevado número de colaboraciones, tanto a nivel nacional como internacional. El laboratorio del grupo MS4N está perfectamente equipado para el desarrollo del proyecto, disponiendo de instrumentación propia adecuada (HPLC, HPLC-MS, sintetizador de péptidos asistido por microondas,





MINISTERIO DE CIENCIA E
INNOVACIÓN



sistema automatizado de cromatografía flash), así como acceso a infraestructuras del IQAC-CSIC (HRMS, MALDI, HPLC-MS, sala de cultivos celulares, DLS, difracción circular, liofilizadoras, HPLC semiprep), como acceso a los servicios científico-técnico de la Universidad de Barcelona o de otros centros CSIC (microscopia confocal, citometría de flujo, cryo-TEM).

Requisitos del candidato/a al contrato predoctoral:

Licenciatura/grado en química, farmacia o nanociencia y nanotecnología con TFM realizado en el área
Nivel de inglés alto.



C/ Jordi Girona, 18-26
08034 Barcelona. España
Tel: 93 400 61 00
Fax: 93 204 59 04