

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### **EVALUACIÓN E IDENTIFICACIÓN IN SILICO DEL EFECTO BYSTANDER DE FÁRMACOS USADOS EN TERAPIA ADC EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

#### **Equipo de Investigación:**

- **Dr. Juan Francisco Vega (IP)**
- Dr. Javier Ramos
- Dr. Victor Cruz

#### **OBJETIVOS:**

- Generar modelos in silico para estudiar el efecto bystander de difusión de fármacos citotóxicos a través de la membrana celular en terapias con ADC (Conjugados Anticuerpo-Fármaco) durante el tratamiento del cáncer de mama.
- Identificar los factores de la estructura molecular de dichos fármacos, tanto del linker como del citotóxico, que más afectan al mecanismo de difusión pasiva a través de la membrana celular.

#### **RESUMEN:**

Una terapia que está demostrando ser muy eficaz en el tratamiento de cáncer de mama es la administración de los llamados Conjugados Anticuerpo-Fármaco (ADC). En dicha terapia los anticuerpos monoclonales se han diseñado para acoplarse de forma selectiva a una proteína diana concreta en las células tumorales con el objetivo de destruirlas. Por ejemplo, en el caso de determinados cánceres de mama, las células tumorales contienen un número muy alto de una proteína denominada HER2. Se conoce desde hace tiempo que determinados anticuerpos monoclonales, como Trastuzumab y Pertuzumab, se acoplan a esta proteína en la superficie de las células cancerosas, provocando distintas formas de destrucción de dichas células.

La especificidad de dicha interacción permite identificar células cancerosas (dianas) entre otras células normales. Aprovechando esta capacidad de los anticuerpos monoclonales, se ha desarrollado las terapias denominadas Conjugados Anticuerpo-Fármaco. Estas consisten en unir químicamente un potente fármaco destructor de células, no solo tumorales, al anticuerpo a través de una molécula denominada linker. El anticuerpo se acopla a la proteína de la célula

cancerosa y libera el fármaco en el entorno de dicha célula, tanto en el interior como en el exterior de la misma, destruyendo selectivamente las células tumorales identificadas por el anticuerpo monoclonal. Adicionalmente, una vez que el citotóxico es liberado en el entorno del tumor, es deseable que sea capaz de penetrar en las células próximas al tumor y destruirlas para evitar su propagación. **Este efecto, que se denomina en inglés bystander, es el objeto de investigación de este proyecto.**

El mecanismo preciso por el cual un fármaco penetra la membrana de una célula, cancerosa en este caso, es difícil de estudiar experimentalmente, dado que intervienen procesos de interacción muy sutiles entre átomos de las moléculas de la membrana celular y el fármaco, que son los que dictan la travesía del mismo a través de aquella. Por ello en este proyecto se sugiere **el uso de técnicas in silico, capaces de estudiar fenómenos a escala de átomos para obtener información que permita un diseño de fármacos más eficaces.** Para ello se emplean modelos basados en principios fundamentales de la química y la física.

En concreto en este proyecto, se estudiarán diversos tipos de fármacos cuya estructura molecular es bien conocida, realizando ensayos virtuales de permeación en modelos de membranas celulares. Como se ha mencionado anteriormente, en dichos ensayos se puede observar como interaccionan los distintos átomos del fármaco con las moléculas de la membrana celular y que características de dichas interacciones favorecen el proceso de permeación a través de la membrana celular.

#### **EFECTO "BY-STANDER" : FARMACO ATRAVESANDO LA MEMBRANA**

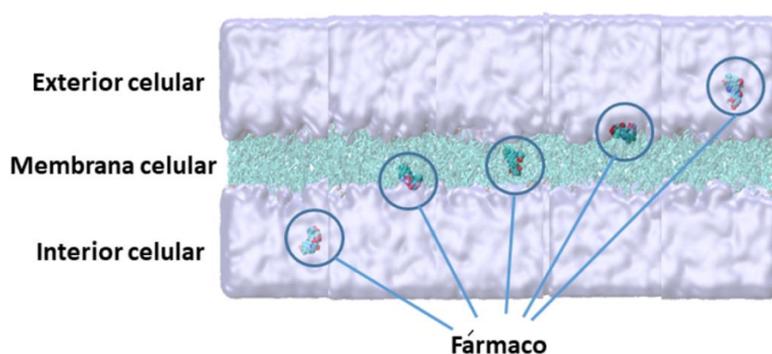


Imagen con simulaciones preliminares del efecto by-stander realizadas en el grupo BIOPHYM

#### **PRESUPUESTO:**

<b>Servicios</b>	<b>Valor</b>
- Covering a hired graduate or technician	30.250 €
- Services at Biophym	6.050 €
Costos Indirectos	7.050 €
<b>TOTAL</b>	<b>43.305 €</b>