



AMPLIACIÓN PRESUPUESTO

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

En los primeros meses del proyecto se han obtenido resultados prometedores, que se pueden resumir en los siguientes puntos:

- ☐ Como es bien conocido el problema de difusión a través de la membrana no se puede estudiar mediante técnicas de simulación convencionales de dinámica molecular. Por esta razón, se ha establecido una estrategia de simulación para poder estudiar este proceso.
- ☐ El efecto de la protonación en modelos de “payload” citotóxicos de deruxtecan (DXd1 y DXd2) y auristatinas (MMAE y MMAF) ha demostrado ser crucial para explicar la capacidad de difusión pasiva de estos citotóxicos a través de la membrana celular, la cual está de acuerdo con las observaciones experimentales del efecto “by-stander”. En el caso de los citotóxicos Dxd1 y MMAE las simulaciones están en consonancia con la observación del efecto “by-stander”, mientras que en los otros dos casos el efecto “by-stander” no se debería de dar, ambos hechos de acuerdo con las observaciones experimentales.

A la vista de estos importantes resultados, que han permitido validar la metodología computacional, se ha visto la necesidad de ampliar el estudio teniendo en cuenta la presencia del enlazador (“linker”) y cuál es su efecto sobre la permeabilidad en relación al efecto “by-stander”. Las nuevas tareas que se proponen son las siguientes:

- ☐ Crear modelos “in-silico” del ADC (Antibody Drug Conjugate) Trastuzumab emtansine (T-DM1). Experimentalmente se ha visto que este ADC no presenta efecto “by-stander” Los modelos tendrán en cuenta el citotóxico junto con diferentes restos del linker para evaluar cuál es el efecto sobre su difusión en la membrana.
- ☐ Siguiendo la misma metodología, se construirán modelos del ADC Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) que si presenta efecto “by-stander”.

- ☐ Aplicación de la metodología computacional ya validada para establecer el mecanismo de ausencia o presencia de efecto by-stander de los mencionados ADC.

Presupuesto:

Items	Valor
Personal	57,475
Servicio BIOPHYM / Publicación	15,125
Sub total costes directos	72,600
Costes Indirectos	14,100
Presupuesto Total	86,700