

Identificación del proyecto

Nombre del proyecto

Glycoconjugados trifluorometilados para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. TriFGlyP.

Expediente numero

CTQ2017-90088-R

Descripción del proyecto

La Química Glycobiológica ha experimentado un crecimiento impresionante en la última década debido al descubrimiento del papel de los carbohidratos en procesos relevantes de reconocimiento celular, sin embargo, el uso de fluoroglycoconjugados para estudiar estos eventos todavía está en su infancia. La incorporación selectiva de F en biomoléculas permite la modulación simultánea de sus parámetros electrónicos, lipofílicos y estéricos, todos los cuales pueden influir en su función biológica. Además, este elemento ha sido ampliamente utilizado como sonda estructural, funcional y mecanística para el estudio de procesos biológicos mediante varias técnicas vanguardistas no invasivas de imagen molecular. Este proyecto se centra en la preparación de glycoconjugados trifluorometilados (principalmente aminoácidos, péptidos y proteínas) y la exploración de las propiedades biológicas y biofísicas de estas moléculas en relación a proteínas asociadas al cáncer y sus implicaciones en el metabolismo. Se dividirá en dos secciones generales, (a) síntesis y (b) evaluación biológica. En la primera parte del proyecto (síntesis), proponemos desarrollar un conjunto de métodos sintéticos complementarios para acceder a nuevas sondas monovalentes de 2-CF₃-carbohidratos utilizando transformaciones organometálicas avanzadas y nuevas reacciones de glicosilación estereoselectiva. También se accederá a los 2-CF₃-glycoconjugados multivalentes para imitar el agrupamiento de ligandos que habitualmente se encuentran en los receptores biológicos y sus propiedades de conformación/unión se evaluarán usando técnicas espectroscópicas de última generación (principalmente 19F STD-RMN, rayos X, etc.). El siguiente paso consistirá en unir los bloques de construcción trifluorometilados, preparados con anterioridad, a los correspondientes aminoácidos, péptidos y proteínas/anticuerpos siguiendo un enfoque ascendente (aminoácido > péptido > proteína). Estos reactivos se usarán en protocolos químicos de modificación selectiva de proteínas que proporcionan una oportunidad única para introducir átomos de F en un solo residuo de aminoácido designado. Esto permitirá la preparación de 2-CF₃-glicoproteínas sintéticas bien definidas y de 2-CF₃-glicoproteínas/anticuerpos marcados radioactivamente con [18F].

En la segunda parte del proyecto (evaluación biológica), se seleccionarán y utilizarán algunos 2-CF₃-glycoconjugados como carbohidratos indicadores de interacciones y como herramientas selectivas para el diagnóstico temprano de enfermedades. De hecho, esta sección se ejemplificará con estudios de casos relevantes que se centrarán en sistemas representativos de proteínas asociadas al cáncer, tales como: (a) anhidrasa carbónica IX (administración dirigida de una molécula pequeña como inhibidor/sonda de imagen (teranóstico) para tumores hipóxicos sólidos), (b) Galectina-3 y el anticuerpo anti-MUC1, SM3 (como ejemplos de proteínas/anticuerpos asociados al cáncer que reconocen carbohidratos), y finalmente (c) un estudio metabólico de prueba de principio utilizando un 2-CF₃-carbohidrato pequeño que aprovechará la sensibilidad y la ausencia de señales de fondo de F para estudiar el perfil metabólico de los sistemas de células malignas vs. sanas para establecer correlaciones entre la alteración de las vías biosintéticas (principalmente glicólisis), la absorción, biodistribución, las concentraciones de metabolitos y la enfermedad utilizando la tecnología de vanguardia de metabolómica por 19F-RMN.

Financiación

Entidad financiadora

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Importe

71.269,00 €



Unión Europea

Fondo Europeo de Desarrollo regional
"Una manera de hacer Europa"

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"