

## Identificación del proyecto

### Nombre del proyecto

Diseño y síntesis de glicopéptidos y proteínas polifluoroalquilados para el diagnóstico y tratamiento del cáncer /  
Design and synthesis of polyfluoroalkyl glycopeptides and proteins for cancer diagnosis and treatment

### Expediente numero

PID2020-120584RB-I00



## Descripción del proyecto

La Fluoroquímica Glicobiológica ha experimentado un crecimiento impresionante en la última década debido a que el flúor se ha utilizado ampliamente como sonda estructural, funcional y mecánica para desentrañar el papel de los carbohidratos en procesos importantes de reconocimiento, mediante el uso de varias técnicas vanguardistas no invasivas de imagen molecular. La incorporación selectiva de este elemento en biomoléculas, solo o en forma de fluoroglicósido, permite la modulación simultánea de sus parámetros electrónicos, lipofílicos y estéricos, todos los cuales pueden influir en su función biológica. A pesar de este progreso, los métodos sintéticos se limitan a derivados fluorados simples, y la preparación y evaluación de glicoconjugados de polifluoroalquilo con potencial en aplicaciones terapéuticas y de imagen, incluidos péptidos y proteínas asociadas al cáncer, está en gran parte sin explorar. El proyecto propuesto combina nuestra experiencia en la modificación selectiva de proteínas y la química de carbohidratos con una nueva metodología de modificación tardía para la incorporación de motivos polifluoroalquílicos (Rf) en principios farmacéuticos activos, péptidos y proteínas.

Esto permitirá la preparación de un conjunto completo de glicoconjugados polifluorados de interés biológico y terapéutico/imagen. El proyecto se dividirá en dos secciones generales, denominadas (a) desarrollo de reacciones en moléculas pequeñas y (b) reacciones de bioconjugación. En la primera parte del proyecto (desarrollo de reacciones), proponemos explorar metodologías para la incorporación de grupos polifluoroalquiltio (SRf) en moléculas pequeñas y evaluar las propiedades biofísicas y conformacionales de los nuevos motivos fluorados. El siguiente paso consistirá en aplicar esta metodología a la preparación de bloques basados en 2-Rf-azúcares y estudiar la interacción de estos glicoconjugados fluorados con proteínas o receptores asociados al cáncer. En la segunda parte del proyecto (reacciones de bioconjugación), aplicaremos esta tecnología a la 2-Rf-fluoroglicosilación selectiva, suave y biocompatible de péptidos y proteínas. Los 2-Rf-conjugados resultantes se emplearán como indicadores de eventos de unión, candidatos a vacunas y herramientas selectivas para el diagnóstico temprano de enfermedades. Esta sección se ejemplificará con estudios de casos relevantes que se centran en la preparación de péptidos y proteínas/anticuerpos representativos asociados al cáncer, como (a) glicopéptidos no naturales derivados de MUC1, (b) candidatos a vacunas autoadjuvantes que utilizan  $\alpha$ -glicolípidos exógenos y glicopéptidos fluorados no naturales derivados de MUC1, y (c) anticuerpos fluoroglicosilados bien definidos con potencial en el diagnóstico precoz del cáncer utilizando modalidades de imágenes de resonancia magnética de  $^{19}\text{F}$ . El proyecto propuesto permite la introducción sencilla y sin precedentes de fragmentos de fluoroalquilglicosilo y amplía la caja de herramientas de protocolos de modificación química selectiva de proteínas disponibles para el examinado no invasivo de sistemas biológicos.

## Financiación

### Entidad financiadora

Proyecto PID2020-120584RB-I00 financiado por MCIN/ AEI /10.13039/501100011033

### Importe

72.600,00 €