



## Propuesta de Prácticas Curriculares

### Título de las prácticas:

Desarrollo de protocells con targeting dual para vectorización de CAR T en terapia antitumoral.

**Requisitos:** (indicar titulación y curso); otros requisitos adicionales (idiomas, informática, otros conocimientos, etc).

Estudiante en Grado en Biotecnología

### Proyecto formativo

Módulo TRABAJO FIN DE GRADO/MASTER.

El tratamiento de los tumores sólidos mediante el diseño de nanotransportadores inteligentes capaces de liberar los agentes de quimioterapia de forma selectiva ha despertado un enorme interés en las últimas décadas.<sup>1</sup> A pesar del enorme esfuerzo llevado a cabo por la comunidad científica, apenas unas decenas de nanomedicinas han llegado al mercado. Dentro de las diferentes razones que pueden explicar estos pobres resultados se encuentran la escasa penetración de los agentes nanométricos en los tejidos enfermos, así como su captura por parte de las células del sistema inmunitario, que da lugar a una limitada biodistribución de las mismas en el tumor, y por consiguiente a un reducido efecto terapéutico.<sup>2</sup> En los últimos años, el uso de nanopartículas en inmunooncología ha despertado un enorme interés, debido a la elevada tendencia natural de las células del sistema inmune para interactuar con elementos nanométricos.<sup>3</sup> Dentro de este campo emergente, el presente proyecto aborda el diseño de nanopartículas con targeting dual capaces de marcar las células tumorales con un elemento reconocible por linfocitos que portan receptores quiméricos (CAR T) con el fin de guiar a estas células hacia el tumor sólido, induciendo su completa erradicación. Las terapias de CAR T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) involucran el uso de linfocitos T aislados del paciente y genéticamente modificados *ex vivo* para expresar receptores quiméricos que les permitan reconocer y eliminar a las células tumorales.<sup>4</sup> A pesar de que este tipo de terapias han mostrado una elevada eficacia en tumores hematológicos, su eficacia en tumores sólidos es limitada debido principalmente a la incapacidad de los CAR T de acumularse en el tejido enfermo. En este proyecto se desarrollarán diferentes nanotransportadores (liposomas y protocells) decorados con elementos de guiado dual capaces de unirse selectivamente hacia receptores específicos de los CAR T y células tumorales de: neuroblastoma, como modelo de tumor sólido, y leucemia, como modelo de tumor líquido. Este proceso de reconocimiento dual aumentará la capacidad de los CAR T de reconocer y eliminar las células malignas.

### Lectura recomendada:

1. van der Meel, R. et al. *Nature Nanotechnology*, **2019**, *14*, 1007–1017.
2. Björnmalm, M. et al. *ACS Nano* **2017**, *11*, 9594-9613.



3. Baeza, A. *Molecules* **2020**, *25*, 1508.
4. Sterner, RC. et al. *Blood Cancer J.* **2021**, *11*, 69.

### Medios:

El laboratorio de nanotecnología orgánica situado en la ETSIAE está dotado de todos los medios técnicos necesarios para llevar a cabo el proyecto. El equipo disponible en el laboratorio incluye:

Línea de vacío/nitrógeno para reacciones químicas en atmósfera inerte.  
Campana de extracción de gases para trabajo con reactivos químicos.  
Cabinas de flujo laminar Cabinets 670  
Aparato de purificación en fase sólida para síntesis de péptidos Visiprep™ SPE Vacuum Manifold  
Rotavapor Vacubrand GMBH+CO y Buchi RE-111  
Espectrofotómetro FTIR Nicolet 6700 + FTIR  
Congeladores a -20 °C y frigoríficos a 4 °C.  
Baños termostáticos Julabo F-25  
Calentadores-agitadores magnéticos IS BS  
Agitador mecánico DBunsen AGV-8  
Microscopio UV-VIS + cámara digital Leica DM1000 Leica EC-3  
Horno de vacío Thermo-Scientific Heraeus Vacuotherm  
Hornos y material de vidrio para reacciones químicas.

La caracterización de los sistemas se llevará a cabo en los centros de apoyo a la investigación (CAI) localizados en el campus UPM-UCM: ICTS Centro Nacional de Microscopía Electrónica, Centro de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de masas y CAI Técnicas Físicas y Químicas UCM. Los ensayos celulares se llevarán a cabo en el grupo colaborador del Dr. Manuel Ramirez Orellana, del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

### Actividades a desarrollar en la práctica académica:

#### Metodología

- 1- Desarrollo de la metodología sintética para la síntesis de nanotransportadores (liposomas y protocells) con funcionalización dual que permita el anclaje de los elementos de guiado (targeting).
- 2- Diseño de los elementos de guiado hacia células de neuroblastoma y CAR T mediante estrategias de síntesis en fase sólida. Caracterización de estos elementos mediante resonancia magnética nuclear y espectroscopia de masas.
- 3- Anclaje de los elementos de guiado a la superficie de los nanotransportadores y caracterización físico-química de los nanosistemas (DLS, microscopia electrónica, espectroscopia VIS-UV, etc.)
- 4- Ensayos celulares *in vitro* con células de neuroblastoma y CAR T para evaluar la capacidad de reconocimiento de los liposomas hacia ambas poblaciones celulares. Evaluación del efecto citotóxico de los CAR T en las células tumorales empleando co-cultivos celulares. Esta parte del trabajo se



realizará en los laboratorios del Dr. Manuel Ramírez Orellana, director de la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital Universitario Niño Jesús en Madrid.

<b>Nº de plazas:</b>	<b>2</b>
<b>Fecha de inicio:</b>	<b>01/10/2023</b>
<b>Fecha de fin:</b>	<b>01/07/2024</b>
<b>Horas semanales:</b>	<b>25 o 35 h máximo para Grado y Máster respectivamente</b>
<b>Horario jornada laboral:</b>	
<b>Importe Ayuda/Bolsa de estudio:</b>	<b>€/mes</b>
<b>Tutor académico:</b>	
Email:	
<b>Departamento tutor académico:</b>	
<b>Tutor empresa:</b>	<b>Alejandro Baeza García</b>
<b>Email tutor empresa:</b>	<a href="mailto:alejandro.baeza@upm.es">alejandro.baeza@upm.es</a>
<b>Departamento tutor empresa:</b>	<b>Materiales y Producción Aeroespacial</b>
<b>ENTIDAD COLABORADORA:</b>	<b>ETSI Aeronáutica y del Espacio, Universidad Politécnica de Madrid</b>
<b>A cumplimentar por Oficina Prácticas:</b>	
<b>Créditos a reconocer (Nº ECTS):</b>	

Enviar por email a: [paebiotec.etsiab@upm.es](mailto:paebiotec.etsiab@upm.es)