

RESUMEN EN CASTELLANO

Debido a la naturaleza (poli)iónica y proteica de los conjugados polipéptido-fármaco (PDC), su traslado a clínica puede ser una tarea complicada y costosa, que requiere técnicas de polimerización reproducibles y escalables, la implementación de herramientas analíticas sofisticadas, pasos de caracterización exhaustivos y la recopilación de datos detallados de seguridad y eficacia.

Algunas técnicas clásicas implementadas en el control de calidad de los PDC no se pueden utilizar para el análisis cualitativo y cuantitativo de productos de degradación y metabolitos. Como alternativa, la espectrometría de masas (MS) y el fraccionamiento de flujo de campo de flujo asimétrico (AF4) se han posicionado de forma relevante en dicha caracterización de polipéptidos y PDC. Mediante el uso de métodos de LC-MS, se puede realizar el análisis tanto de fármacos como de productos o metabolitos de degradación. Además, dado que la separación en AF4 no se basa en la interacción del analito con la columna, como ocurre en SEC, sino aplicando el flujo cruzado en un canal vacío; en AF4 es posible una separación de moléculas "a medida" según su tamaño y peso molecular y por tanto, la mejora selectiva de la separación.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente con respecto al diseño de PDC y su caracterización, la investigación incluida en esta tesis se centra en el desarrollo de nuevos procedimientos analíticos que ayuden a la selección de PDC candidatos para estudios preclínicos posteriores. Implementaremos una herramienta de inteligencia artificial, diseño de experimentos, para desarrollar métodos analíticos adecuados y determinar las condiciones óptimas en la síntesis de nanoconjugados polipeptídicos. Además, exploraremos técnicas relativamente nuevas, como AF4 para desarrollar nuevos nanoconjugados polipeptídicos simples y de combinación y además, generaremos imágenes de espectrometría de masas (MSI), para entender su comportamiento en modelos preclínicos relevante, lo que nos permitirá identificar terapias eficaces para una gran variedad de patologías (tumores sólidos avanzados incluyendo cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata y cáncer de páncreas, así como, lesión medular).