

## JAE\_Nanomed\_01

### **Diseño y estudio de nuevas cápsulas gastrorresistentes, basadas en emulsiones W/W, para la administración y liberación de lactasa**

#### **Resumen**

La intolerancia a la lactosa es un trastorno digestivo causado por la incapacidad para digerir la lactosa, el principal carbohidrato presente en la leche y los productos lácteos. Es un problema muy extendido en poblaciones adultas, y algunas estimaciones evalúan la prevalencia en un 75% de la población mundial. La mayoría de los intolerantes a la lactosa presentan sólo malestares leves, mientras que una pequeña parte de la población sufre síntomas más severos, como diarrea o dolor abdominal. Los intolerantes a la lactosa deben abstenerse de consumir productos derivados de la leche.

Para aliviar los síntomas, la lactasa se administra por vía oral como complemento alimentario en cápsulas gastrorresistentes. El objetivo es proteger a la lactasa en el estómago, a pH ácido y presencia de proteasas, a la vez que permitir su liberación en el intestino a un pH ligeramente por encima del neutro. Sin embargo, los métodos actuales de encapsulación no producen resultados completamente satisfactorios, debido a la falta de mucoadhesividad y que carecen de una liberación adecuada con control de pH o de viabilidad económica para la producción en masa a un precio asequible.

En la presente propuesta, se propone estudiar la encapsulación de lactasa en cápsulas de alginato/Ca<sup>2+</sup>-quitosano, que contienen emulsiones de tipo agua-en-agua (W/W) de lactasa en alginato. Se dispone de resultados preliminares realizados con la proteína BSA, que han demostrado que las cápsulas de BSA-en-alginato/Ca<sup>2+</sup>-quitosano son estables mecánicamente y son gastrorresistentes.

#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

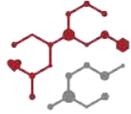
- 1) Optimización de microgeles y perlas de hidrogel con lactasa encapsulada.
- 2) Estudio de la eficiencia de encapsulación y la actividad enzimática
- 3) Estudio de la cinética de liberación en fluidos digestivos simulados.
- 4) Evaluación in vitro de los posibles efectos de la administración de lactasa encapsulada en microgeles y cápsulas.

#### **Centro de realización**

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC)  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Jordi Girona, 18-26, 08034 Barcelona  
Website: [www.iqac.csic.es/qci](http://www.iqac.csic.es/qci)

#### **Investigador de contacto**

Jordi Esquena Moret  
E-mail: [jordi.esquena@iqac.csic.es](mailto:jordi.esquena@iqac.csic.es)



## JAE\_Nanomed\_02

### SONDAS LUMINISCENTES BIOCOMPATIBLES PARA DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DE RETINA

#### Resumen

Se ha demostrado que la detección de la temperatura en medios biológicos (células, tejidos y organismos vivos) puede abordarse mediante la termometría de luminiscencia con nanopartículas (NPs), una técnica que relaciona cambios de temperatura con cambios en la señal luminiscente de las NPs. Esta tecnología puede utilizarse para la detección precoz de enfermedades y procesos inflamatorios, que cursan con la aparición de incipientes singularidades de temperatura localizadas. El trabajo se engloba en el contexto del uso de NPs biocompatibles luminiscentes en el rango infrarrojo para el diagnóstico de enfermedades de la retina. Este objetivo está contemplado en el proyecto PID2020-118878RB-I00 con título: TERMOMETRIA DE LUMINISCENCIA CON NANOPARTICULAS COMO HERRAMIENTA PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE UNA ENFERMEDAD DISTROFICA DE LA RETINA, en vigor desde 01/09/2021.

#### Metodologías en las que se formará el candidato

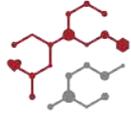
La metodología de dicho proyecto incluye una serie de paquetes de trabajo, uno centrado en el ámbito de la química-física y el otro en el ámbito biomédico. En estos paquetes de trabajo se incluyen tareas iniciales de síntesis, caracterización y optimización de las sondas (las NPs) para dos fines bien diferenciados: (i) por una parte la medida de su capacidad como nano-termómetros de luminiscencia en la segunda ventana biológica, (con el fin de detectar cambios de temperatura), y por otra, (ii) su uso como sondas de contraste para OCT (del inglés, *Optical Coherence Tomography*), una técnica bien establecida en oftalmología que nos permite observar y caracterizar el interior del globo ocular, en particular, la retina. El/la candidata se formará en varias tareas, claves para la consecución de los objetivos propuestos en el proyecto arriba mencionado. En particular, el/la candidata se centrará en:

- (1) La síntesis de NPs basadas en  $\text{Ag}_2\text{S}$ , siguiendo metodologías bien establecidas en el grupo receptor y publicadas en *Advanced Functional Materials*, 27, 6, (2017). Su biocompatibilización en matrices fosfolipídicas, siguiendo también metodologías establecidas y publicadas en *Advanced Materials* 33, 2100077, (2021). Estas tareas se realizarán durante los 2 primeros meses.
- (2) Caracterización y optimización de la señal de las NPs para su uso como sondas luminiscentes en globos oculares y agentes de contraste en OCT. Las tareas relacionadas con las inyecciones intravítreas y el análisis de las capas de la retina mediante OCT se desarrollarán en grupo del Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-Margarita Salas, CSIC (Dr. Enrique J. de la Rosa y la Dra. Catalina Hernández), siguiendo también procedimientos bien consolidados (*Experimental Eye Research* 184, (2019), *Cell Death Diseases* e2922 (2017), *IOVS* 57, 3610, (2016)). Estas tareas se realizarán desde el mes 3, hasta el final de la duración de la beca.

(3)

**Centro de realización:** Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, Centro de Investigaciones Biológicas, Margarita Salas.

**Investigador de contacto:** Beatriz Hernández Juárez ([beatriz.hernandez@uam.es](mailto:beatriz.hernandez@uam.es)) /Catalina Hernández Sánchez



## **JAE\_Nanomed\_03**

### **Nanomateriales en Inmunoterapia Oncológica: Muerte Celular Inmunogénica y proteogenómica.**

#### **Resumen**

Las inmunoterapias que entrenan o estimulan los sistemas inmunológicos inherentes para reconocer, atacar y erradicar las células tumorales con daños mínimos para las células sanas han demostrado respuestas clínicas prometedoras. A pesar de la actual presencia de inmunoterapias en el ámbito clínico; sin embargo, aún se requiere de una investigación activa debido a las bajas respuestas y a que algunos pacientes son primariamente insensibles a desarrollar una resistencia ulterior a estos fármacos (resistencia primaria y adquirida). La muerte celular inmunogénica (CDI) mejora los efectos inmunoestimuladores o subvierte los efectos inmunosupresores; siendo aún necesario descifrar las bases moleculares de la respuesta inmunitaria antitumoral para diseñar la combinación óptima de nanomateriales y el agente terapéutico que permita personalizar la respuesta inmune frente al tumor. En este sentido, la nanotecnología permite diseñar enfoques que permitan avanzar ante los restos de la inmunoterapia oncológica: i.-Permitir la combinación de terapias moleculares dirigidas con inmunoterapias que podrían ser farmacéutica y/o biológicamente compatibles; ii.-Monitorización de la eficacia de las inmunoterapias; iii.Personalización de la respuesta inmunitaria frente al tumor. Por lo tanto, el objetivo principal de nuestro grupo es diseñar y validar estrategias inmunoproteogenómicas con el fin de realizar una verificación ortogonal del panel de biomarcadores útiles en combinación de nanomedicinas para inmunoterapia oncológica. Esta metodología inmunoproteogenómica se base en la integración sistemática de -ómicas y la monitorización inmunológica (en formato array) que permitan una medicina personalizada desde la identificación de biomarcadores útiles en el diagnóstico precoz y la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

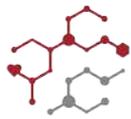
Proteómica funcional, microarrays de proteínas, nanomateriales, citometría de flujo, cultivos celulares, conjugación y funcionalización de superficies y biomoléculas.

#### **Centro de realización**

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer-IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer.

#### **Investigador de contacto**

Manuel Fuentes García. [mfuentes@usal.es](mailto:mfuentes@usal.es)



## **JAE\_Nanomed\_04**

### **Nanoestructuras de ADN para facilitar la entrada celular de medicamentos**

#### **Resumen**

En los últimos años se han aprobado varios fármacos basados en ADN y ARN sintético. Además, se ha demostrado que el ARNm sintetizado enzimáticamente puede superar en términos de velocidad de producción los enfoques clásicos de vacunación como ha sucedido en el control de la pandemia como la causada por el SARS-CoV-2. El presente plan de formación pretende estudiar la utilidad de derivados funcionales de ácidos nucleicos con aplicación en el tratamiento de enfermedades. Específicamente la investigación se centrará en la síntesis y evaluación de nanoestructuras de ADN para la administración de fármacos. Para ello se sintetizarán varios oligonucleótidos modificados con lípidos y otros agentes que faciliten la entrada celular. Además, se prepararán oligonucleótidos ligados con fármacos antiproliferativos. Estos oligonucleótidos se ensamblarán para dar nanoestructuras que puedan facilitar la internalización y liberar los fármacos en el interior celular.

#### **Metodologías en las que se formará el candidato:**

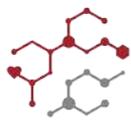
Síntesis, purificación y caracterización de oligonucleótidos

Análisis de la formación de nanoestructuras de ADN por métodos biofísicos

Análisis de las propiedades biológicas de oligonucleótidos: entrada celular, silenciamiento génico y toxicidad/actividad antiproliferativa

**Centro de realización;** Grupo de Química de ácidos nucleicos; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), CSIC, Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona

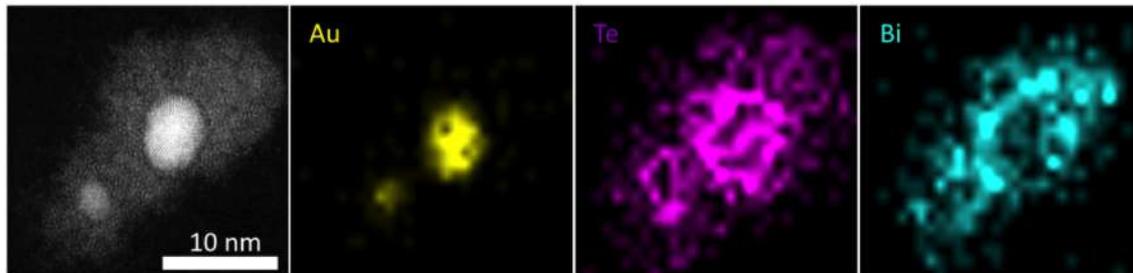
**Investigador de contacto:** Ramon Eritja Casadellà ([recgma@cid.csic.es](mailto:recgma@cid.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_05

### Fabricación de nanopartículas de BiTe mediante fuentes de nanopartículas para su aplicación en imagen médica

**Resumen:** se propone la fabricación de nanopartículas (NPs) basadas en BiTe ( $\approx 5$  nm de diámetro) para su futuro uso en imagen médica de alta resolución. Las NPs se fabricarán en fase gas, empleando una fuente de nanopartículas (método físico) en condiciones de ultra-alto vacío. Esta técnica de fabricación presenta una serie de particularidades que la diferencia de las técnicas empleadas habitualmente para la fabricación de nanopartículas (métodos químicos), por lo que representa una vía complementaria a los métodos tradicionales. Las NPs fabricadas se caracterizarán a nivel de estructura atómica (Microscopía de Transmisión de electrones, TEM), morfológica (Microscopía de Fuerzas Atómicas, AFM) y química (Espectroscopía de fotoemisión de electrones, XPS). Resultados preliminares han demostrado que la fabricación de NPs puras de BiTe por medio de fuentes de NPs no es eficiente, si bien la inclusión de un tercer elemento como el Au permite la síntesis de cantidades significativas de NPs. En la figura abajo se muestran imágenes de TEM de las NPs obtenidas.



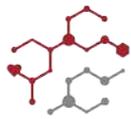
La inclusión de Au también es interesante ya que las NPs de oro se emplean en muy diversos campos de la nanomedicina, tanto diagnósticos como terapéuticos (fototerapia, por ejemplo).

Durante su estancia, la persona candidata fabricará y caracterizará NPs AuBiTe con diferentes contenidos de Au y estudiará la dispersión y la funcionalización de las nanopartículas en líquidos. Si hay tiempo suficiente, también estudiará la estabilidad de las NPS en solución y se realizarán los primeros ensayos de contraste en imagen de rayos x.

**Metodologías en las que se formará la persona candidata:** durante su estancia, la persona candidata aprenderá a fabricar nanopartículas en fase gas mediante fuentes de agregados (lo que implica una formación en vacío, ultra alto vacío y pulverización con magnetron). Asimismo, aprenderá técnicas de caracterización como microscopía de fuerzas atómicas (AFM), espectroscopía de fotoemisión de rayos-X (XPS) y microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM), lo que le permitirá aprender a evaluar el tamaño de las NPs fabricadas, su composición y su estructura con resolución espacial.

**Centro de realización:** Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid

**Investigadora de contacto:** Dra Lidia Martínez Orellana ([lidia.martinez@icmm.csic.es](mailto:lidia.martinez@icmm.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_06

### Bioevaluation of materials on *C. elegans*

#### Summary

Currently a large variety of nanomaterials and polymers exist potentially useful in medicine, food industry and cosmetics. Although mechanisms to design, produce and characterize those materials are efficient and quick, it takes 11-15 years and € 350-550 million for a product to arrive to the market. Therefore, reliable and fast models to screen potential drugs, food and cosmetic additives to save money and time are in need.

For this purpose, we use the 1 mm-long nematode *Caenorhabditis elegans* as an animal model to test the toxicity of the materials we design. Between 60-80% of the *C. elegans* genome has human homologous genes and most of the metabolic pathways are also conserved. Transparency, short life cycle and minimal maintenance and growth requirements stand out among all the advantages of using this worm. The use of simple non-mammalian model organisms minimize the cost associated with *in vivo* experiments in the early stages of discovery and yields highly informative results such as survival rate, growth effects, reproduction toxicity and changes in the metabolism. Moreover, we can study how the materials are transformed by characterizing them after their pass through the organism.

Polymers synthesized by living organisms, biopolymers, are used for drug and food complementation without any evidence of being toxic but its size's decrease at the nanoscale can affect the toxicity and their properties. Additionally it has been observed that the oral administration of biopolymers produced changes in the motility, absorption and metabolism of the intestine, key for treating gastrointestinal diseases.

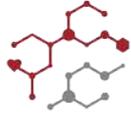
The project will consist on: A) Production and characterization of polymer or nanomaterials B) Evaluation of them *in vivo* using *C. elegans* as an animal model. The survival rate, growth effect and reproduction will be the primary endpoints that will be studied. C) Identification of metabolic changes produced by them.

The student will have the opportunity to get experience in an international research environment. We, the group of Nanoparticles and Nanocomposite group at ICMAB, are chemists, physics and biotechnologists from all over the world focused on the rational synthesis of functional nanomaterials. The student will learn about a broad range of techniques of synthesis and characterization techniques. We are looking for a highly motivated student, matured and with interest to work in an interdisciplinary field.

Grupo nanoparticles and Nanocomposites

**Centre:** Instituto Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-csic)

**Supervisor:** Anna Laromaine ([alaromaine@icmab.es](mailto:alaromaine@icmab.es))



## JAE\_Nanomed\_07

### **Nanopartículas multivalentes funcionalizadas con proteínas como elementos teranósticos frente a enfermedades neumocócicas.**

**Resumen.** El proyecto abordará la obtención de nanopartículas magnéticas capaces de reconocer específicamente la pared celular del patógeno respiratorio *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), de manera que puedan servir como sistemas de diagnóstico y como antimicrobianos.

En primer lugar, las nanopartículas se funcionalizarán con proteínas capaces de reconocer la superficie de este microorganismo, y se ensayarán sobre cultivos con ayuda de un marcador fluorescente, con el objetivo de que detecten de manera específica a neumococo y no a otros estreptococos similares.

Además, se evaluará la capacidad de estas nanopartículas para inducir la formación de agregados bacterianos susceptibles de ser fagocitados por los macrófagos del paciente, estimulando su sistema inmune natural, y actuando por tanto como antimicrobianos no líticos.

Las partículas más prometedoras se evaluarán también como agentes líticos mediante su adsorción a la pared celular seguida de inducción de hipertermia magnética localizada, en colaboración con el Instituto de Ciencia de Materiales del CSIC.

**Metodologías en las que se formará el candidato.** El proyecto contempla la formación del candidato en una metodología multidisciplinar, con técnicas de nanotecnología (caracterización de nanopartículas e hipertermia magnética), bioquímica e ingeniería de proteínas (expresión y purificación), biofísica (técnicas de dicroísmo circular y fluorescencia para los estudios de estabilidad y de afinidad por ligando), y microbiología (cultivos bacterianos y microscopía, incluyendo un laboratorio de nivel 2 de bioseguridad).

El grupo receptor posee dos investigadores en plantilla con amplia experiencia formativa, ya que en los últimos 5 años ha dirigido la realización de 2 tesis doctorales y de 2 becas JAE INTRO-CSIC, además de supervisar la formación de 10 estudiantes de TFG y 7 estudiantes de TFM. Por último, el instituto receptor (Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas) posee una excelente capacidad técnica para llevar a cabo el proyecto, y excelentes iniciativas formativas, como un programa de seminarios semanales en la vanguardia con figuras de renombre nacionales e internacionales.

#### **Centro de realización**

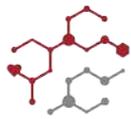
Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas.  
c/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040-Madrid

#### **Investigador de contacto**

Jesús Miguel Sanz Morales ([jmsanz@cib.csic.es](mailto:jmsanz@cib.csic.es))

Laboratorio de Ingeniería de Proteínas frente a la Resistencia a Antimicrobianos

<https://tinyurl.com/cibpneumo>



## JAE\_Nanomed\_08

### Uso de nuevos péptidos penetradores de células para la liberación de proteínas y otras biomoléculas al citoplasma

#### Resumen

El desarrollo de fármacos basados en proteínas y otras biomoléculas está creciendo exponencialmente en los últimos años. Sin embargo, su aplicación a proteínas u orgánulos intracelulares está restringido por su incapacidad para atravesar la membrana citoplasmática. En este contexto, se ha propuesto que el uso de algunos péptidos penetradores de células (CPPs, del inglés *cell-penetrating peptides*) puede posibilitar el acceso de proteínas al citosol.

El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de una metodología eficiente para modificar de forma selectiva proteínas de interés con péptidos que permitan su paso a través de la membrana celular.

Durante el desarrollo de este proyecto, se diseñarán y expresarán proteínas modelo que serán evaluadas en diferentes modelos celulares de internalización, que permitirán establecer el mecanismo por el cual estas proteínas acceden al interior celular. Posteriormente, se evaluará si las proteínas internalizadas son capaces de desarrollar su función.

El trabajo forma parte de la colaboración establecida con Juan B. Blanco (IQAC-CSIC, Barcelona) que co-supervisa el grupo de "Chemical Biology".

#### Metodologías en las que se formará el candidato

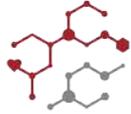
El candidato/a aprenderá las bases de la expresión de proteínas en *E. Coli*, incluyendo diseño y clonaje de vectores de expresión, técnicas de cultivo, y purificación y caracterización de proteínas.

Además, realizará diferentes experimentos de internalización en líneas celulares por lo que aprenderá sobre el cultivo y mantenimiento de células de mamífero. Asimismo, el candidato se formará en microscopía confocal, instruyéndose en el manejo del microscopio y los programas de análisis de imágenes necesarios.

**Centro de realización:** Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra"

**Investigador de contacto:** Macarena Sánchez Navarro

[macarena.sanchez@ipb.csic.es](mailto:macarena.sanchez@ipb.csic.es)



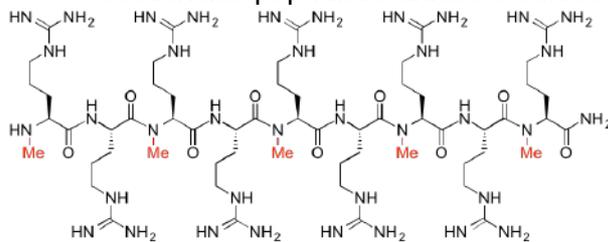
## JAE\_Nanomed\_09

### Diseño y síntesis de nuevos “cell penetrating peptides” (CPPs)

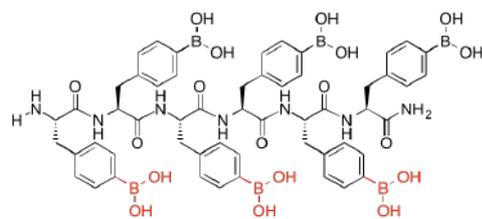
#### Resumen

El transporte de cargos a través de la membrana celular suele ser un proceso activo que requiere el consumo de energía. Una de las estrategias más innovadoras para facilitar el cruce de la membrana celular es la utilización de péptidos transportadores (“cell penetrating peptides”, CPPs). Generalmente, las secuencias CPPs contienen un elevado número de residuos básicos (arginina), aunque también se conocen otras estructuras basadas en aminoácidos hidrofóbicos, hélices alfa, poliprolinas, histidinas... Además, se ha descrito que la incorporación de moléculas derivadas de ácidos grasos (palmítico) o abióticas (ácidos borónicos) facilita el transporte. En la mayoría de las situaciones los cargos son transportados al citoplasma a través de la ruta endocítica, permaneciendo atrapados en el interior de endosomas y lisosomas. Uno de los grandes objetivos en este campo es la liberación efectiva al interior celular de los cargos transportados. En este proyecto abordaremos la síntesis de nuevos CPPs basándonos en las poliargininas y en secuencias de ácidos borónicos conjugados a aminoácidos. Los objetivos serán los siguientes:

1. **Síntesis de poliargininas N-metiladas y estudio del transporte de fluoresceína.** Se conoce que las poliargininas facilitan la internalización celular, al igual que la N-metilación de los enlaces peptídicos. La idea consiste en conocer el efecto que se produce al combinar los dos factores, y diseñar secuencia de poliargininas que contienen enlace peptídico N-metilado.
2. **Síntesis de ácidos poliborónicos ensamblados en cadenas peptídicas.** Existen algunos informes que muestran que la conjugación de ácidos borónicos a proteínas facilitan su acumulación intracelular. Sin embargo, esta conjugación es aleatoria y el mecanismo de transporte se desconoce, aunque la hipótesis más plausible sea la complejación de los ácidos borónicos con las diferentes especies de carbohidratos presentes en la pared celular. Nuestro objetivo es sintetizar secuencias peptídicas unidas a ácidos borónicos.



PoliArginina N-metilada



PoliFenilborónico

Este proyecto forma parte de la colaboración establecida con Macarena Sánchez (IPBLN-CSIC, Granada) que dirige el grupo de "Química biológica de péptidos y proteínas".

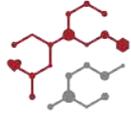
#### Metodologías en las que se formará el candidato

Síntesis en fase sólida de péptidos, bioconjugación, HPLC analítico y preparativo, espectrometría de masas ESI y MALDI-TOF, ensayos celulares.

**Centro de realización: Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC)**

**Investigador de contacto: Juan Bautista Blanco Canosa**

[juanbautista.blanco@iqac.csic.es](mailto:juanbautista.blanco@iqac.csic.es)



## JAE\_Nanomed\_10

### **Nanosondas con luminiscencia persistente para la obtención de bioimágenes en las ventanas biológicas**

#### **Resumen:**

Las técnicas de diagnóstico médico por imagen han experimentado un enorme desarrollo en las dos últimas décadas, pasando de la radiografía convencional al TAC (Tomografía axial computarizada) y la MRI (Imagen por Resonancia Magnética), entre otras técnicas novedosas. Menos conocida que estas técnicas es la “imagen luminiscente” (IL). La IL se basa en el empleo de sondas luminiscentes (pigmentos orgánicos o nanopartículas (NPs) inorgánicas) que se añaden al cultivo celular que se desea analizar. La sonda penetra en las células de manera que cuando el cultivo se irradia con luz ultravioleta (UV) aquéllas se hacen claramente visibles al microscopio porque la sonda emite luz coloreada. La IL es de uso común en muchos laboratorios para el análisis de tejidos orgánicos si bien su empleo in vivo se encuentra aún en fase de desarrollo.

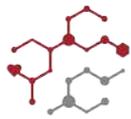
En este sentido, se han publicado ya numerosos estudios sobre el empleo de esta técnica en ratones, siendo especialmente interesantes aquellos que usan NPs inorgánicas luminiscentes como sondas, en lugar de los mencionados pigmentos orgánicos. Dicho interés radica en que las NPs, a diferencia de los pigmentos, pueden dirigirse específicamente hacia el tejido diana, disminuyendo así la dosis necesaria. Una vez alcanzado su destino, el tejido se irradia con UV y éste devuelve una imagen coloreada del mismo. Sin embargo, el conocido carácter perjudicial de la luz UV para los tejidos vivos supone un reto en cuanto al uso de esta técnica in vivo. Para evitar la irradiación del tejido vivo con luz UV, se ha postulado el empleo de NPs con luminiscencia persistente, que se activan con luz UV antes de ser introducidas en el organismo y continúan emitiendo luz durante varias horas. El proyecto de investigación JAE Intro se enmarca dentro de este último campo y consiste en el desarrollo de NPs con luminiscencia persistente que puedan emplearse como sondas para el diagnóstico médico por imagen in vivo

#### **Metodologías en las que se formará el candidato:**

- Métodos de síntesis de NPs en medio líquido (precipitación, solvothermal, descomposición térmica)
- Métodos de funcionalización de la superficie de las NPs (interacción química, electrostática o iónica)
- Técnicas de caracterización de NPs para determinar su forma y tamaño (microscopía electrónica y dispersión dinámica de luz) estructura cristalina (difracción de rayos X), composición (espectroscopía infrarroja, análisis térmico)
- Técnicas para la evaluación de propiedades luminiscentes (obtención de espectros de excitación y emisión, determinación de vidas medias y rendimiento cuántico de la luminiscencia, decaimiento de la luminiscencia)

**Centro de realización: Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla**

**Investigador de contacto: Manuel Ocaña Jurado ([mjurado@icmse.csic.es](mailto:mjurado@icmse.csic.es))**



## JAE\_Nanomed\_11

### Estudio de una nano-cápsula terapéutica bioluminiscente en organoides humanos

#### Resumen

En este proyecto se visualizará y analizará en organoides de corazón humano una bio-cápsula terapéutica fluorescente generada partiendo de vesículas (exosomas) procedentes de fibroblastos. Se procederá a la manipulación genética de dichos exosomas para la incorporación de una señal que promueva su internalización de forma específica en fibroblastos del organoide humano y la descarga de un coctel terapéutico anti-fibrótico bioluminiscente, visible mediante técnicas de imagen in vivo. Dicho sistema (nanocápsula+terapia bioluminiscente) ha sido previamente probado en animales de experimentación. Dirigiremos la bio-cápsula de forma específica a la diana (fibroblasto cardiaco) mediante la incorporación de un dominio proteico presente en la membrana de las células diana. Este dominio proteico haremos que vaya anclado a la nano-cápsula (exosoma). Se busca la reducción de los efectos secundarios en otros órganos humanos, o lo que es lo mismo la llegada efectiva y selectiva de la bio-cápsula terapéutica antifibrótica

#### Metodologías en las que se formará el candidato

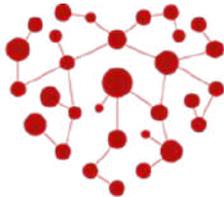
- 1) Generación de organoide humano de corazón
- 2) Extracción de vesículas extracelulares y encapsulación de nanopartículas bioluminiscentes
- 3) Manejo de técnicas de visualización óptica, fluorescente y bioluminiscente para la detección y estudio del sistema creado

#### Centro de realización

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) c/Albert Einstein 22, 39011, Santander, Cantabria. Grupo FIBROHEAT.

**Investigador de contacto:** IP: Ana V Villar Ramos [anavictoria.villar@unican.es](mailto:anavictoria.villar@unican.es)

Responsable de grupo de investigación Profesora Contratada Doctora de la UC y del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) lab 03:01, teléfono lab: +34 942 206799 ext 25934 despacho 03.08.: +34 942 206799 ext 25921



RESEARCH LABORATORY FOR  
MOLECULAR TREATMENTS  
AGAINST **CARDIAC** FIBROSIS

FIBROHEART



blogger: <http://villarav.blogspot.com.es/>

twitter: <https://twitter.com/fibrolab1>

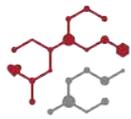
youtuber: <https://www.youtube.com/channel/UCbHijFhTtHnB7-YeRHUNVrA>

Webs: <https://web.unican.es/unidades/OTRI/catalogo-de-grupos-i-d-i/detalle?g=969>

<https://web.unican.es/portal-investigador/grupos/detalle-grupo?g=969>

<https://web.unican.es/ibbtec/es-es/sobre-el-ibbtec/equipo/directorio/detalle-miembro?d=AnaVVillarLab>

[https://www.researchgate.net/profile/Ana\\_Villar7/info](https://www.researchgate.net/profile/Ana_Villar7/info)



## JAE\_Nanomed\_12

### **Análisis de la contribución de la aplicación de campos magnéticos alternos en la producción de estrés oxidativo en células cargadas con nanopartículas magnéticas.**

#### **Resumen**

El estrés oxidativo es uno de los daños celulares más comúnmente asociado a la presencia en el interior de las células de nanopartículas metálicas, como las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (NPMs). Se manifiesta como un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), seguido de la inducción de genes en respuesta al estrés oxidativo. En el laboratorio estamos realizando estudios comparados para valorar como afectan a la inducción del estrés oxidativo diferentes formas de MNPs o diferentes recubrimientos. Para ello estamos utilizando líneas celulares de diferente origen (tumoral, macrófago, endotelial) NPMs de diferente forma (esféricas o nanoflowers), con diferentes recubrimientos (como, por ejemplo, aminopropilsilano (APS), dextrano (DEX) o ácido dimercaptosuccínico (DMSA), polioles, etc) y sintetizadas por diferentes métodos (coprecipitación, microondas, etc).

El objetivo de este proyecto es analizar, usando una aproximación experimental similar a la descrita, si la exposición de células cargadas con NPMs a campos magnéticos alternos (AMFs), en condiciones similares a las que se aplican para las terapias de hipertermia magnética, podría modular la producción de estrés oxidativo *in vivo*, ya que se ha descrito que la generación ROS catalizada por hierro es dependiente de la temperatura.

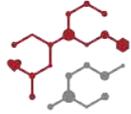
#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

Se sintetizarán las NPMs de diferentes formas y se recubrirán con diferentes polímeros de acuerdo con los protocolos establecidos en el laboratorio y con la colaboración con la Dra. María del Puerto Morales (ICMM-CSIC). Tras la caracterización físico-química de las NPMs recubiertas empleando diferentes técnicas, se calculará la cantidad de NPs que internalizan los distintos tipos celulares midiendo la cantidad de hierro por ICP-OES y se determinará la localización subcelular de las NPMs, a través de diferentes técnicas de microscopía: microscopía confocal, tinción de Prussian Blue y microscopía electrónica de transmisión (TEM). Se evaluará la toxicidad de estas partículas mediante diferentes ensayos. Se estudiará por diferentes técnicas la inducción de estrés oxidativo, así como la inducción de genes de estrés oxidativo mediante qPCR. Se estudiará el efecto de la aplicación de AMFs, usando las condiciones de intensidad y frecuencia establecidas previamente en el laboratorio para estudios de hipertermia, afecta a la producción de estrés oxidativo, empleando los ensayos descritos previamente.

#### **Centro de realización**

Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

**Investigador de contacto:** Domingo F. Barber ([dfbarber@cnb.csic.es](mailto:dfbarber@cnb.csic.es))



## **JAE\_Nanomed\_13**

### **Diseño de un gel magnético basado en polímeros naturales y nanopartículas de óxido de hierro para regeneración neuronal.**

#### **Resumen**

El uso de biomateriales e ingeniería de tejidos como estrategias terapéuticas para reparar tejidos neurales lesionados está recibiendo una atención e interés cada vez mayores. Los hidrogeles representan una opción atractiva porque son estructuralmente similares a la matriz extracelular de muchos tejidos, pueden procesarse en condiciones relativamente suaves y administrarse de una manera mínimamente invasiva, así como fabricarse mediante el uso de tecnologías de impresión 3D. La incorporación de nanopartículas magnéticas, aprobadas para su uso por la FDA, permitirá incluir agentes activos como factores de crecimiento y actuar a distancia sobre el hidrogel gracias a sus propiedades magnéticas.

En este trabajo, se llevará a cabo la síntesis de un biomaterial híbrido basado en un hidrogel de quitosano 3D cargado con nanopartículas magnéticas de óxido de hierro para tratar la lesión aguda de la LME en combinación con la aplicación de campos magnéticos estáticos y dinámicos, que darán lugar a la orientación de las partículas y la producción de calor para liberar las moléculas que transporten.

#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

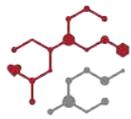
La metodología de este proyecto incluye procedimientos químicos y físicos de síntesis y caracterización de materiales nanoestructurados, funcionalización biológica de las nanopartículas y cultivos celulares in vitro.

El grupo El MAMBIO es reconocido internacionalmente y líder mundial en el campo de la nanotecnología aplicada a la biomedicina. El laboratorio cuenta con infraestructura de investigación de vanguardia para el desarrollo de nanopartículas magnéticas, incluyendo la síntesis y caracterización física, como estructural, coloidal y magnética y un laboratorio de cultivo celular de bioseguridad nivel 2. El grupo de investigación está compuesto por 3 miembros, un profesor senior, un investigador senior y un científico titular y 3 estudiantes de doctorado. La capacidad formativa de nuestro grupo es un hecho comprobado por el número de tesis supervisadas (11 doctorados en los últimos 5 años, 6 de ellos en curso). Además, nuestro grupo participa activamente en la difusión de su investigación mediante reseñas, seminarios, cursos de verano, másters y participación en congresos nacionales e internacionales (3 trabajos entre los 20 más citados en el ICMM). También participamos en la formación de estudiantes de Madrid (9 TFM, 6 TFG, 4 estudiantes para prácticas) y del extranjero durante 3-12 meses (5 predoctorales de Italia, Francia, México, Irán, Australia).

#### **Centro de realización**

Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, Madrid

**Investigador de contacto:** M<sup>a</sup> Puerto Morales ([puerto@icmm.csic.es](mailto:puerto@icmm.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_14

### **Bioimplants of nanocellulose for soft tissues reinforcement with antibacterial and imaging moieties**

#### **Summary**

Main objective of this project is the development of microbial cellulose implants with antibacterial properties that could be biointegrable in the body without the occurrence of fibrotic reactions and could be detectable and monitored over time by medical imaging techniques (MRI, CT).

The student will learn the process of growing cellulose from a bacterial culture and to pattern different inorganic nanoparticles on the films which later will be imaged by magnetic resonance imaging and computed tomography. Antibacterial properties of functionalized films will also be assessed.

The NN Group is highly multicultural and multidisciplinary and everyone is welcomed! Please check our website [nn.icmab.es](http://nn.icmab.es) and twitter [NNgroup\\_ICMAB](https://twitter.com/NNgroup_ICMAB).

Three recent publications related to the offered project.

In vivo soft tissue reinforcement with bacterial nanocellulose

*Biomater. Sci.*, 2021, 9, 3040-3050, <https://doi.org/10.1039/D1BM00025J>

Bio and soft-imprinting lithography on bacterial cellulose films

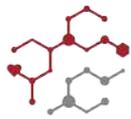
*Materials Today Chemistry* 2021, 100535 <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2021.100535>

Patterning Bacterial Cellulose Films with Iron Oxide Nanoparticles and Magnetic Resonance Imaging Monitoring

*ACS Appl. Polym. Mater.* 2021, 3, 10, 4959–4965, <https://doi.org/10.1021/acsapm.1c00723>

**Centre: ICMAB-CSIC, GROUP of NANOPARTICLES and NANOCOMPOSITES**

**Supervisor: ANNA ROIG ([roig@icmab.es](mailto:roig@icmab.es))**



## JAE\_Nanomed\_15

### ***Desarrollo y estudio de nanomateriales antimicrobianos de amplio espectro***

La resistencia a los antibióticos es una amenaza cada vez más grave para la salud pública mundial y se deben tomar medidas inmediatas para disminuir su incidencia. Un enfoque para ello es el desarrollo de nuevos materiales y recubrimientos con acción antimicrobiana de amplio espectro, y en particular de materiales que prevengan la formación de los biofilm. Al inhibir el crecimiento de los biofilm, las bacterias y hongos se vuelven más sensibles al tratamiento y la resistencia disminuye.

Para este proyecto JAE Intro multidisciplinar dentro de la red Conexión-Nanomedicina, buscamos a un investigador para sintetizar una variedad de nanomateriales basados en polioxometalatos (POM) funcionalizados con péptidos antimicrobianos y evaluar su actividad sinérgica frente a varias cepas de bacterias y hongos. Estos materiales combinan la actividad de las moléculas POM para romper los agregados de proteínas necesarios para el crecimiento de la matriz de biofilm con el efecto bactericida de POMs + péptidos antimicrobianos. Los materiales se evaluarán tanto por su actividad anti-agregación (anti-biofilm) como por su actividad antimicrobiana. Los candidatos más efectivos serán evaluados como agentes anti-biofilm en superficies. Estos resultados serán de interés para las comunidades de química y microbiología y su aplicación será de gran relevancia para industria y público en general.

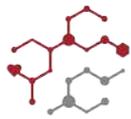
El investigador/a se formará en la preparación de los materiales y, sobre todo, en su caracterización. Se llevará a cabo una variedad de ensayos antimicrobianos de densidad óptica, colorimetría, anti-biofilm para establecer a las concentraciones mínimas inhibitorias, bactericidas, y fungicidas. Además, el investigador aprenderá a manejar las técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), y microscopía óptica de fluorescencia para estudiar la interacción material-microbio y empezar a entender a los mecanismos de muerte celular.

En resumen, este proyecto JAE Intro ofrecerá un impulso real para el desarrollo profesional y personal del solicitante con el objetivo de lograr financiación para un contrato de doctorado.

Trabajos recientes del grupo relacionados con el tema de la beca:

- 1) "On-POM ring-opening polymerisation of N-Carboxyanhydrides"  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 60, 3449-3453 (HOT PAPER; BACK COVER).
- 2) "Polyoxometalate-Ionic Liquids (POM-ILs) as Anticorrosion and Antibacterial Coatings for Natural Stones"  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57, 14926-14931 (FRONT COVER).

**Centro:** Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA), Grupo BioNanoSurf  
**Investigador de contacto:** Scott G. Mitchell ([scott@unizar.es](mailto:scott@unizar.es))



## JAE\_Nanomed\_16

### Self-assembled monolayers and hydrogels anchored to polyurethane surfaces for preventing nosocomial infections of medical devices

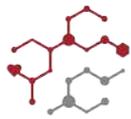
**Summary:** Infections in medical devices are a public healthcare threat. Preventing them is a priority for all the health-care systems worldwide. In this investigation we propose a new bimodal strategy to functionalize Thermoplastic PolyUrethane (TPU) to coat catheter surfaces, to prevent bacterial adhesion and biofilm formation. This strategy is based on the use of multibiofunctional and switchable hydrogel with antimicrobial functions. It will act in a two-fold manner. First, as a nanostructured 3D matrix to support active antimicrobial proteins based on cationic peptides, known as host defense peptides (HDPs), with activity against most bacteria involved in nosocomial infections, and second, as a protective environment against the degradation of the antimicrobial proteins when the medical device is stored before its use. The latter action will be possible due to the thermosensitive nature of the hydrogel that will only expose the biologically active proteins upon thermal activation when implanted. The candidate will collaborate with a biotechnologist (IRTA) and a clinical group from Hospital Parc Taulí (Dr. Gasch) to develop a final proof-of-concept and evaluate its performance against some of the most relevant microorganisms involved in catheter related infections.

**Available infrastructures:** NANOMOL (<http://www.icmab.es/nanomo>) has a wide expertise and recognized excellence in the chemistry and processing of functional molecular materials, molecular nanoscience, and biomedicine. The facilities available at the NANOMOL group include full equipment for organic synthesis and characterization techniques (NMR, MS, elemental analysis, IR, HPLC, UV-Vis-NIR); thermal analysis equipment (DSC, TGA/DTA, ITC), microscopy techniques (SEM, TEM, STM, AFM), rheology, porosimetry techniques and a cell culture facility for the *in-vitro* assays. Direct access to the UAB services. As a member of CIBER-BBN, we have access to the NANBIOSIS platform (ICTS), oriented towards medical applications. NANOMOL, with a TECNIO Centre level, has a recognized trajectory of academic and industrial collaborations.

**On-going projects related with the JAE topic:** i) NANORESIST. Engineering Novel Nanodelivery Systems against Antimicrobial Resistance. PI. I. Ratera; 135.240€; EU-ACCIO TECNIO Spring Industry TECSPR19-1- 0065; 05/2021 to 04/2023; ii) MOL4BIO. Processing molecules to create hybrid materials hierarchically structured for biomedical applications Co-PI: I. Ratera; 266.200€ MICIIN; 6/2020 to 7/2023 and iii) FUNCATH. Prevention of vascular catheter-related infections by the Functionalization of CATHeters with antimicrobial agents of broad spectrum. PI: I. Ratera; 97.929€ La Fundació de TV3 Nr. 201812; 06/2020 to 12/2022.

Group: **NANOMOL**; Center: **ICMAB-CSIC**;

Supervisors: Prof. J. Veciana and Dr. I. Ratera ([iratera@icmab.es](mailto:iratera@icmab.es))



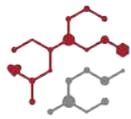
## **JAE\_Nanomed\_17**

### ***Detección por nanoactuación de ácidos nucleicos en vesículas extracelulares circulantes para el diagnóstico “point of care” de cáncer de páncreas.***

Las biopsias de tejido representan el estándar para el diagnóstico de tumores, proporcionando información valiosa y relevante para delimitar el tratamiento a aplicar. Sin embargo, son métodos invasivos, que a menudo no ponen de manifiesto la heterogeneidad tumoral, ni representan al tejido metastásico o a la enfermedad activa. Las pruebas mínimamente invasivas en fluidos corporales, conocidas como biopsias líquidas, han llamado la atención en los últimos años ya que pueden aportar información complementaria a las biopsias de tejidos. Aunque el ADN tumoral libre de células circulantes (ADNc) y el miARN se consideran una piedra angular del diagnóstico basado en biopsia líquida, existen algunas implicaciones negativas: i) los estudios normalmente se centran en las etapas tardías de la enfermedad, ii) la calidad y el tamaño promedio del ADNc y el miRNA es frecuentemente bajo y limitado, comprometiendo la sensibilidad, iii) el ctDNA se libera a través de mecanismos de muerte celular como la necrosis y la apoptosis, lo que afecta la estabilidad y calidad del ADN, y (iv) la estabilidad del miRNA es baja y difícil de analizar. Las células tumorales, a diferencia de las células no tumorales, secretan mayores cantidades de ADN y miARN en sus vesículas extracelulares (EV). Por lo tanto, el estudio del ADN y miARN circulantes en EVs circulantes abre una metodología novedosa para monitorear el cáncer mediante biopsias líquidas. Sin embargo, existe una limitación importante en el campo: la falta de tecnología que permita la detección del contenido nucleico de EVs en una única prueba clínicamente accesible. Es por ello que proponemos el desarrollo de un nuevo método “todo en uno” para analizar el contenido de ácidos nucleicos en EVs circulantes mediante una prueba de biopsia líquida simple para el diagnóstico precoz, el pronóstico y la monitorización de la terapia de cáncer de páncreas, basado en un dispositivo point-of-care (POC) que utilice una enzima termófila y nanopartículas plasmónicas como agentes transductores. Este proyecto proporcionará una formación completa al candidato en la intersección de disciplinas como Ciencia y Tecnología de Materiales, Biomedicina y Biotecnología y Fotónica.

**Centro:** Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA), Grupo BioNanoSurf

**Investigador de contacto:** Jesús Martínez de la Fuente ([jmfuente@unizar.es](mailto:jmfuente@unizar.es))



## JAE\_Nanomed\_18

### **Control por nanoactuación de enzimas degradadoras de la matriz extracelular para mejorar la penetrabilidad de fármacos anti-tumorales contra el cáncer de páncreas.**

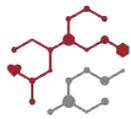
El cáncer de páncreas es un tumor con un estroma fibroinflamatorio extenso que típicamente constituye hasta 80-85% del volumen tumoral. Este estroma está compuesto por una matriz extracelular (EMC) que además de ser una barrera física es responsable de una alta retención de agua y por lo tanto una alta presión del líquido intersticial que deteriora la perfusión del tumor y limita la distribución de agentes antitumorales. Es así que el **uso de enzimas degradantes de ECM como potenciales adyuvantes de las terapias antitumorales** es una intensa línea de investigación con el fin de mejorar la penetración de fármacos y su índice terapéutico, incluso para “nanocarriers”. Sin embargo, varios estudios clínicos han demostrado que la depleción completa del estroma es una estrategia adyuvante controvertida ya que puede resultar en aumento en la agresividad del tumor potenciando su capacidad de metástasis. Por lo que el lograr modular su degradación en lugar de su depleción es una estrategia más viable para aliviar la presión intratumoral y mejorar la administración de agentes terapéuticos por reducción de la fibrosis tumoral.

Los estudios sobre la composición de la ECM de este tumor muestran una acumulación excesiva de hialuronano (HA) y colágenos. Dado que los colágenos son los más abundantes (90%), el uso de colagenasas (Col) como enzimas degradantes de la ECM tendría en principio un mayor impacto en reducir la fibrosis tumoral. Sin embargo, como la tasa de recambio del colágeno es extremadamente lenta (más de 100 años para el colágeno del cartílago), la acumulación de colagenasas fuera del tumor generaría efectos secundarios no deseados difíciles de contrarrestar por degradación de colágeno en tejidos sanos. Es así que con el fin de reducir la degradación de colágeno fuera de la zona tumoral, **en este proyecto JAE Intro multidisciplinar dentro de la red Conexión-Nanomedicina proponemos explorar el uso de colagenasas termófilas**, cuya actividad es óptima a 60°C y muy baja a la temperatura corporal. Esperamos introducir un control espacio-temporal de su actividad por calentamiento local magnético, a través de su conjugación a nanopartículas magnéticas (MNPs) y la aplicación de campos magnéticos alternos (AMF). Dado que los equipos aplicadores de AMF pueden diseñarse para garantizar la aplicación de un campo magnético alterno uniforme en un área deseada y precisa del cuerpo, la actividad fuera de la zona tumoral de las enzimas que degraden el ECM debería poder reducirse de forma muy significativa incluso aunque no sea posible evitar la acumulación bioconjugados colagenasas@MNPs en tejidos sanos.

**El investigador/a se formará en** la preparación de estos bioconjugados así como en su caracterización fisicoquímica. Se llevarán a cabo ensayos *in vitro* con modelos 3D de matriz extracelular para evaluar la capacidad de control por nanoactuación de la actividad degradativa de los bioconjugados obtenidos. Se aprenderá por tanto una gran variedad de técnicas como ser DLS, potencial zeta, microscopía electrónica de barrido (SEM), técnicas de cultivo celular *in vitro*, microscopía óptica de fluorescencia, electroforesis de proteínas y de agarosa, ensayos de viabilidad celular, etc.

**Centro:** Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA), Grupo BioNanoSurf

**Investigador de contacto:** Valeria Grazú ([vgrazu@unizar.es](mailto:vgrazu@unizar.es))



## JAE\_Nanomed\_19

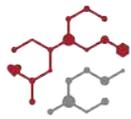
### Desarrollo, caracterización y control de nuevos nano-fármacos.

**Resumen de la investigación:** Preparación y caracterización físico-química y biológica de sistemas nanoestructurados (nanovesículas) para encapsular activos terapéuticos (moléculas sintéticas y/o biomoléculas). Contribución al desarrollo y validación de nuevos métodos analíticos para una exhaustiva caracterización físico-química y biológica y para control de calidad de los nuevos nano-fármacos desarrollados. La investigación estará vinculada a los proyectos Proyecto Europeo Phoenix (ref: 953110), Proyecto Plan Nacional Mol4Bio (ref: PID2019-105622RB-I00) y Proyecto Europeo Micro4Nano (ref: 101007804).

**Infraestructuras disponibles para realizar la investigación:** Para la realización de la investigación se dispone de los “Servicios Científicos y Técnicos” del ICMAB-CSIC (<https://icmab.es/research/scientific-and-technical-services>) que están equipados para la caracterización de nanoformulaciones (RMN, ATR-FTIR, Raman, UV-Vis-NIR, espectrómetro de luminiscencia, HPLC, DLS, ITC y otras técnicas calorimétricas, etc). El grupo Nanomol también dispone de acceso directo a los servicios científico-técnicos de la UAB-CIE (ej: Servicio Microscopía Electrónica). Además, el equipo del ICMAB-CSIC dirige la Unidad 6 “Biomaterials Processing and Nanostructuring Unit” de la ICTS NANBIOSIS, ubicada en el ICMAB, que incluye equipos de alta presión para la preparación de los sistemas nanoestructurados e instrumentos analíticos para su caracterización físico-química.

**Centro:** Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB)-CSIC, Grupo Nanomol

**Investigador de contacto:** Dra. Nora Ventosa ([ventosa@icmab.es](mailto:ventosa@icmab.es)) y Dra. Elisabet González



## JAE\_Nanomed\_20

### Glicosistemas multivalentes como herramientas en nanomedicina.

El/la solicitante se incorporará al Laboratorio de Glicosistemas del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), instituto mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad de Sevilla, dentro del Centro de Investigaciones Científicas de la Isla de la Cartuja (cicCartuja).

Uno de los objetivos fundamentales de nuestro grupo es el estudio de procesos de reconocimiento molecular de interés biológico en los que están involucrados los carbohidratos, así como interferir en dichos procesos. El proyecto a realizar consistirá en el diseño y síntesis de carbohidratos, glicoconjugados y sistemas multivalentes de los mismos, así como el análisis de las interacciones de dichos carbohidratos con sus correspondientes receptores, empleando diferentes técnicas. El fin último de estos estudios es la comprensión del papel de estos carbohidratos en procesos de interés biológico y el desarrollo de sistemas de utilidad en las áreas de la glicobiología y la nanomedicina.

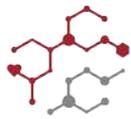
Este proyecto multidisciplinar permitirá al estudiante adquirir nuevos conocimientos y aprendizajes experimentales en síntesis orgánica dentro de la química bioorgánica y, en concreto, en el ámbito de la síntesis de carbohidratos y su conjugación a plataformas multivalentes como dendrímeros. Adquirirá conocimientos en la planificación, seguimiento y work-up de reacciones (búsqueda de reactivos, condiciones de reacción, planteamiento del proceso, etc.), técnicas de purificación (gel de sílice, exclusión por tamaño, HPLC) y caracterización (RMN, espectrometría de masas, entre otras). De esta manera, el/la estudiante podrá conocer de primera mano todo lo que conlleva realizar una investigación científica en un laboratorio y las tareas comprendidas en dicho proceso. Además, el/la JAEintro se formará en la presentación científica de resultados y en la discusión de los mismos en seminarios de grupo, siendo la finalidad de estos el aumento de la creatividad, el desarrollo de nuevas ideas y aumento del conocimiento científico de los miembros del grupo.

El Centro y sus Institutos cuentan con numerosos servicios científico-técnicos: Resonancia Magnética Nuclear (300, 400, 500 y 600 MHz), espectrometría de Masas (ESI), HPLCs, servicios de microscopías (AFM, SEM, confocal), etc., así como una Plataforma de Interacciones Biomoleculares (Biosensor SPRI, ITCs, DLS, MALDI-ToF, RMN con criosonda). Todos estos servicios disponibles podrán ser utilizados en la caracterización y estudio de interacción de los compuestos preparados por el/la JAEintro que se incorpore al IIQ.

El Grupo tiene una extensa red de colaboradores nacionales e internacionales. Además, forma parte de la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) "Food Allergy" del CSIC y de la COST Action CA18132 ([Functional Glyconanomaterials for the Development of Diagnostics and Targeted Therapeutic Probes](#)) de la UE. Por ello, la persona que se integre en el grupo podrá disfrutar de una formación interdisciplinar ideal para su crecimiento y desarrollo profesional.

**Centro:** Instituto de Investigaciones Químicas, Sevilla

**Investigador de contacto:** Javier Rojo ([javier.rojo@iiq.csic.es](mailto:javier.rojo@iiq.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_21

### Self-assembled peptide amphiphiles entrapping riluzole as a proof of concept to deliver neuroprotective drugs for glaucoma treatment

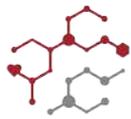
Glaucoma is a chronic neurodegenerative ocular disease that affects the optic nerve and causes irreversible loss of vision, which in some cases ends in blindness if not treated properly. Due the increase in life expectancy the prevalence of glaucoma is calculated to reach 112 million people in 2040 (Mientzner et al. *Drug Discovery Today* 24(8), 2019).

In recent years, there has been a remarkable change in the understanding and treatment of glaucoma based on neuroprotective strategies. Specifically, several studies have been carried out with Riluzole, a neuroprotective agent approved by the FDA for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (Pirhan et al. *Journal Current Eye Research* 41(1), 59, 2016). On the other hand, to facilitate the penetration of ocular drugs, strategies based on pharmaceutical nanotechnology have been approached to improve the prevention, early detection and treatment of ocular diseases. In this regard, we have demonstrated that biodegradable polymer nanoparticles are suitable drug delivery systems capable of crossing blood-retinal barrier (BRB) by increasing drug uptake in ocular cells (Vasconcelos, A. **Gómara, MJ, Haro, I.** et al. *International Journal of Nanomedicine* 10, 609, 2015; **Sanchez E.** et al. *Small* 1701808, 1, 2017). Alternatively, peptide amphiphiles (PAs) can be used as modules to construct self-assembled peptide-based nanomaterials, which have a high potential in reducing drug toxicity, improving drug targeting, and enhancing drug delivery efficiency (Yang, J. et al. *ACS Appl. Bio Mater.* 4, 24, 2021). Of note, we have recently designed a PA based on the cell-penetrating peptide POD (Peptide for Ocular Delivery) capable of complexing siRNA, delivering it into the corneal layers, and releasing functional siRNA into the cytoplasm, which ultimately results in targeted gene expression reduction (Schiroli, D., **Gomara, MJ., Haro, I.** et al. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 17, 891, 2019). Based on this background, we propose the design of novel PAs capable of self-assembly in aqueous media for the entrapment of Riluzole, as a proof of concept to deliver neuroprotective drugs across the BRB. The synthesis of peptide amphiphiles, the preparation and characterization of self-assembled nanostructures as well as the entrapment efficiency and will be carried out at the IQAC-CSIC under the supervision of Drs. Maria José Gómara and Isabel Haro. The *in vitro* toxicity and drug release studies will be performed in collaboration with Dr. Elena Sánchez (Faculty of Pharmacy-University of Barcelona/Institute of Nanoscience and Nanotechnology-IN2UB) by the HET-CAM assay (hen's egg test-chorioallantoic membrane assay) and in a dual chamber system (Franz diffusion cells), respectively.

The equipment necessary to carry out the work is available at the IQAC-CSIC or at the nearby University of Barcelona Central Services. In brief, it comprises of laboratories full equipped for organic synthesis including a peptide semi-automatic synthesizer, HPLC equipment, IR, UV-visible and fluorescence spectrophotometers, NMR and SAXS instruments, MALDI-TOF and electrospray MS equipment, etc.

**Unit of Synthesis and Biomedical Applications of Peptides. Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC)**

**Supervisors: Drs. María José Gómara and Isabel Haro ([isabel.haro@iqac.csic.es](mailto:isabel.haro@iqac.csic.es))**



## JAE\_Nanomed\_22

### Desarrollo de marcadores nanomecánicos para la detección de enfermedades

#### Resumen

En este proyecto se plantea realizar un trabajo introductorio para entender los problemas asociados al desarrollo de marcadores nanobiomecánicos para detectar enfermedades. El trabajo introductorio involucra el tipo de problemas, las metodologías, instrumentos y modelos teóricos. El proyecto está abierto a candidatos interesados en los modelos teóricos, aspectos experimentales o aquellos que deseen combinar ambos aspectos.

El proyecto plantea abordar una célula animal como un sistema físico que contiene una gran variedad de componentes sólidos (proteínas, motores moleculares, ADN, estructuras macromoleculares, sistemas bidimensionales) que interactúan en un medio acuoso. El proyecto plantea la búsqueda de marcadores nanomecánicos como la tensión superficial, los coeficientes de viscosidad, el módulo elástico o el módulo de pérdidas para caracterizar el estado mecánico de una célula y su relación con la fisiología. El proyecto contempla la introducción a los modelos teóricos y a las metodologías para caracterizar a escala nanométrica células biológicas.

El estudiante JAE se incorporaría a un grupo científico con proyección y liderazgo internacionales en los campos de nanotecnología, nanomecánica y microscopía de fuerzas.

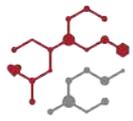
#### Referencias recientes del grupo en el tema:

- V. G. Gisbert, S. Benaglia, M.R. Uhlig, R. Proksch, R. Garcia. High-Speed Nanomechanical Mapping of the Early Stages of Collagen Growth by Bimodal Force Microscopy. *ACS Nano* **15**, 1850 (2021).
- D Grivas, Á González-Rajal, CG Rodríguez, R Garcia, JL de la Pompa. Loss of Caveolin-1 and caveolae leads to increased cardiac cell stiffness and functional decline of the adult zebrafish heart *Scientific Reports* **10**, 1-14 (2020).
- P.D. Garcia, C.R. Guerrero and R. Garcia, Nanorheology of living cells measured by AFM-based force-distance curves, *Nanoscale* **12**, 9133 (2020).
- P.D. Garcia, C.R. Guerrero and R. Garcia. Subsurface Imaging of Cell Organelles by Force Microscopy. *ACS Nano* **13**, 9629–9637 (2019).
- R. Garcia, Intracellular forces from stiffness, *Nature Materials* **18**, 1037 (2019)
- Y.F. Dufrêne, T. Ando, R. Garcia, et al.. Imaging Modes of Atomic Force Microscopy for Application in Molecular and Cell Biology. *Nat. Nanotechnol.* **12**, 295–307 (2017).

**Centro:** Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, ICMM

**Investigador de contacto:** Ricardo Garcia ([r.garcia@csic.es](mailto:r.garcia@csic.es))

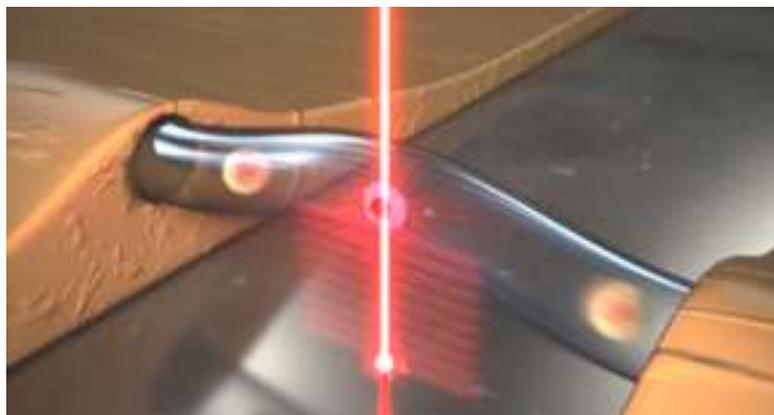
<https://wp.icmm.csic.es/forcetool/>



## JAE\_Nanomed\_23

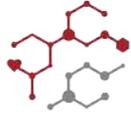
### Desarrollo de sensores nanomecánicos para la identificación de células cancerosas

El estudio de las propiedades biofísicas de células individuales es cada vez más relevante en biología y patología celular. La medida de magnitudes como la rigidez celular, su morfología, masa e índice de refracción, posible gracias a la utilización de micro y nano-sensores, ha aportado conocimientos de otro modo inaccesibles sobre la fisiología celular. En este trabajo se propondrá el desarrollo de sensores resonantes huecos y transparentes. Se formará al candidato en micro y nano-fabricación y en la aplicación de los dispositivos fabricados, basados en microcapilares de vidrio suspendidos, a la medida simultánea de la masa y la reflectividad de células humanas individuales. Se abordará el objetivo de mejorar el rendimiento por encima de 300 células/minuto. En la metodología experimental a desarrollar, el estudiante utilizará un sistema basado en una sonda láser, que permita la lectura simultánea de los cambios en la frecuencia de resonancia y la potencia óptica reflejada de los dispositivos, mientras las células fluyen dentro de ellos en medio líquido. Los experimentos se desarrollarán utilizando cultivos celulares comerciales, en particular, células de adenocarcinoma de mama humano MCF-7 y células no tumorigénicas MCF-10A, para formar al candidato en todos los aspectos relacionados con la caracterización y clasificación de células sanas y patológicas, además de la formación previa en micro y nanotecnologías. El candidato se formará en las siguientes metodologías: **Micro y nanofabricación:** Litografía óptica. Deposición de resinas. **Caracterización:** Microscopía electrónica. Microscopía óptica y de fluorescencia. **Aplicación de sensores nanomecánicos a biología:** Adquisición de datos experimentales, tratamiento de datos y comunicación de resultados.



**Centro:** Instituto de Micro y Nanotecnología, Madrid

**Investigador de contacto:** Montserrat Calleja ([montserrat.calleja@csic.es](mailto:montserrat.calleja@csic.es))



## JAE\_Nanomed\_24

### Evaluación de liposomas sensibles a pH por imagen de resonancia magnética preclínica

#### Resumen

El desarrollo de la nanomedicina puede ofrecer soluciones a muchos de los grandes retos actuales en el tratamiento de enfermedades de elevada mortalidad y morbilidad, como el cáncer, patologías cardiovasculares o neurodegeneraciones. En ello juegan un papel fundamental los denominados **agentes teragnósticos**, compuestos capaces de combinar la terapia y el diagnóstico de la enfermedad en una única estructura basada en nanomateriales. La nanomedicina y la teragnosis ofrecen un nuevo concepto terapéutico con prometedoras aplicaciones en algunos de los tumores más letales y agresivos que existen, como el glioblastoma multiforme (GBM). El GBM es el cáncer cerebral con peor pronóstico en la actualidad y uno de los más difíciles de tratar, con una esperanza de vida media de 14 meses tras diagnóstico, sin que esta se haya visto modificada en las últimas décadas. Se han desarrollado diferentes nanosistemas teragnósticos con la intención de mejorar el abordaje terapéutico de este cáncer y su pronóstico<sup>1</sup>. En esta línea, en nuestro grupo hemos testado la eficacia de nanoestructuras de diferente naturaleza, como son: nanotubos de carbono<sup>2</sup>, liposomas<sup>3</sup>, nanoderivados de oro<sup>4</sup> y nanopartículas de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> conjugadas a polímeros<sup>5</sup>.

De relevante interés resultan los liposomas sensibles a pH debido al entorno ácido que presentan los tumores en su matriz extracelular. Estos liposomas se diseñan de tal manera que, al alcanzar el espacio extracelular del tumor, la acidez del pH en el mismo provoca la apertura del liposoma y la liberación del fármaco anticancerígeno<sup>3</sup>. Dentro de esta línea de investigación, en este trabajo se prepararán nanoformulaciones liposomadas, compuestas de fosfatidilcolina y lípidos sintetizados en el laboratorio que incorporan anillos de imidazol sensibles a pH. Se llevará a cabo la validación de estos liposomas por técnicas de imagen de resonancia magnética (MRI) utilizando el equipo Biospec®7T del centro. Para ello, se cargarán los liposomas con agentes de contraste derivados de gadolinio, que provocarán hiperintensidad en estudios de MRI potenciada en T1 cuando el liposoma se abra y libere el Gd(III) en el entrono tumoral. En un primer abordaje, se evaluarán los compuestos *in vitro* preparando “phantoms” a distinta concentración y en distintos entornos de pH. Una vez seleccionada la nanoformulación más adecuada, se testará *in vivo* en modelos animales de glioblastoma generados en ratón por medio de la inyección intracraneal estereotáxica de células tumorales.

#### Metodologías en las que se formará el candidato

- Preparación de liposomas incorporando lípidos sensibles a pH.
- Evaluación *in vitro* de liposomas sensibles a pH por MRI/preparación de “phantoms”
- Evaluación *in vivo* de liposomas sensibles a pH en modelos animales de glioblastoma

#### Centro de realización

Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC-UAM

#### Investigador de contacto

Pilar López Larrubia ([plopez@iib.uam.es](mailto:plopez@iib.uam.es))

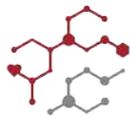
<sup>1</sup> Alphandéry E. *Cancers*, 2020, 12(1):242, doi: 10.3390/cancers12010242

<sup>2</sup> Negri V. et al. *Angewandte Chemie*, 2010, 49:1, doi: 10.1002/anie.200906415

<sup>3</sup> Pacheco-Torres J. et al. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2015, 11:1345, doi: 10.1016/j.nano.2015.03.014

<sup>4</sup> Silva F. et al. *Materials*, 2020, 13, 513, doi:10.3390/ma13030513

<sup>5</sup> Arias-Ramos et al. *Pharmaceutics*, 2021, 13:1258, doi: 10.3390/pharmaceutics13081258



## JAE\_Nanomed\_25

### **Biosensores colorimétricos para prevenir infecciones de origen vírico y bacteriano.**

#### **Resumen**

Las enfermedades infecciosas son sin duda una amenaza creciente para la salud pública. La actual pandemia de COVID-19 es ya la sexta pandemia del presente siglo. Esto, junto con la creciente resistencia bacteriana a los antibióticos, sugiere que los métodos de tratamiento canónicos (antibióticos o vacunación) necesitan ser reforzados mediante herramientas de diagnóstico fiables de primera línea. Solo así será posible mantener el sistema sanitario preparado contra futuras pandemias.

Este proyecto pretende desarrollar y optimizar un sensor colorimétrico basado en agregación controlada de nanopartículas de oro con en fin de determinar de manera cualitativa la presencia de biomarcadores enzimáticos relacionados con infecciones víricas y bacterianas. El estudiante JAE, al incorporarse al grupo Nanomaterials and Spectroscopy en el Centro de Física de Materiales (Donostia/San-Sebastián), tendrá la oportunidad de interactuar con los investigadores de diferentes campos como física, química ciencia de materiales y bioquímica.

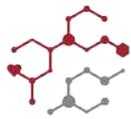
#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

La metodología del proyecto incluye dos paquetes de trabajo. En el primer paquete de trabajo se engloba tareas de síntesis coloidal y caracterización mediante espectroscopia. Mientras el segundo paquete de trabajo se centrará en la optimización del sensor evaluando numerosos parámetros químicos (concentración de sal, iones, tipo de sonda ADN) En particular, el/la candidata se centrará en:

- (1) Síntesis de nanopartículas de oro con diferentes morfologías y su posterior funcionalización con sondas de captura de ADN tioladas y estudio de estabilidad de las nanopartículas frente a altas concentraciones de sal y temperatura (Sanromán-Iglesias, et al. Plasmon-Assisted Fast Colorimetric Detection of Bacterial Nucleases in Food Samples. Sensors and Actuators B: Chemical 2021, 349, 130780.)
- (2) Estudio de evaluación del rendimiento del sensor utilizando análisis espectral y visión artificial.

**Centro:** Centro de Física de Materiales (CSIC – UPV/EHU)

**Investigador de contacto:** Marek Grzelczak ([marek.g@csic.es](mailto:marek.g@csic.es))



## JAE\_Nanomed\_26

### Métodos específicos de modificación de proteínas y anticuerpos

#### Resumen

Methods for site-specific modification of proteins are in high demand for many biological and therapeutic applications including target validation, protein immobilization, imaging, the synthesis of protein-fluorophore conjugates, and the preparation of therapeutic proteins (PEGylation, antibody-drug conjugates). In the last years, the unique N-terminus has emerged as an attractive target allowing for a facile modification at a single site. To date, a limited number of methods have been reported to selectively modify this position. Although these methods constitute a versatile toolbox for the synthesis of well-defined bioconjugates, additional and complementary methods providing high efficient reactions for bioconjugation strategies would be of great value. In this work we will develop a method for site-specific modification of proteins and antibodies directed to the N-terminus of proteins.

#### Metodologías en las que se formará el candidato

- 1) Síntesis, purificación y caracterización de moléculas
- 2) Reacciones bioortogonales con proteínas y anticuerpos
- 3) Análisis por espectrometría de masas (MALDI, ESI) de proteínas enteras y fragmentos peptídicos
- 4) SDS-PAGE, inmunodetección.

#### Centro de realización:

Grupo de Biología Química

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC)

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

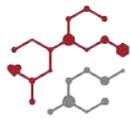
Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona

Website: <https://www.iqac.csic.es/research/departments/biological-chemistry/chemical-biology/>

#### Investigador de contacto

**Gemma Triola**

E-mail: [gemma.triola@iqac.csic.es](mailto:gemma.triola@iqac.csic.es)



## JAE\_Nanomed\_27

Effect of electrical stimulation on stem cells secretome for neural regeneration / Efecto de la estimulación eléctrica en el secretoma de células madre para aplicaciones en regeneración neuronal

### Resumen

Neurological disorders are the leading cause of life-time disabilities and the second leading cause of death worldwide. Stem/stromal cell therapy is an alternative approach that is tested for management of several neural disorders. However, cell transplantation has drawbacks such as reduced cell survival and viability, cell accumulation in lung and liver, small blood vessel occlusion, immune incompatibility and rejection. Nevertheless, it is well-defined that the paracrine signaling of cells is the primary mechanism of action in stem cell transplantation. In fact, the profound clinical effects of stem cells are independent from trans-differentiation and homing to target tissue. Stem cells release a broad range of trophic factors and immunomodulatory cytokines, chemokines, metabolites and bioactive lipids referred to as “secretome”, which therefore constitute a potential alternative for stem cell therapy. Beside soluble factors, stem cell secretome consist of several types of extracellular vesicles (EVs) that are spherical lipid membrane fragments (exosomes, ectosomes and apoptotic bodies). Among EVs, exosomes (particles ranging from 50 to 150 nm in size) mediate the therapeutic effects via carrying lipids, proteins, and genetic components. Secretome engineering is a new line of research in **nanotherapeutics** focused on developing the next generation of efficient secretome and EVs that are customized and scalable. The two main approaches are genetic modifications and cell pre-conditioning.

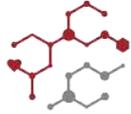
We and others proved that electrical stimulation (ES) provides a physical cue that promotes regeneration via recruiting stem cells and pro-generator cells to the injury site and improves nourishing angiogenesis. ES has also demonstrated a positive effect in neural differentiation and axonal elongation. We and others have recently shown that the gene expression and paracrine activity of stem cells alters dramatically with ES. In this project we aim to **search for the effect of electrical stimulation of mesenchymal stem/stromal cells on cell secretome and exosome profile**. If successful, electrical stimulation can be used as a genetic-free tool for exosome engineering and manipulation. This project has 3 objectives: 1) Electrical stimulation of stem cells and extraction of cell secretome; 2) Evaluation of protein profile of EVs (in particular regulatory proteins for neurogenesis and angiogenesis such as BDNF, VEGF, ...) and their relation to ES parameters (frequency, voltage, signal shape, ...); 3) Assessment of bio-functionality of engineered exosomes on repairing axonal injury (in vitro).

### Metodologías en las que se formará el candidato

The student will learn and improve her/his skills in: stem cell culture and biochemical processing and imaging; protein extraction, analysis and immunofluorescent assays; secretome extraction and EVs separation; use of electron microscopy for imaging exosomes. S/he will also learn about biophysical principles of electrical stimulation and will perform electrical stimulation to the cultured cells. Finally, s/he will learn about developing neural injury models *in vitro*. The student will have the opportunity to get experience in an international research environment. Our research team at IMN is multidisciplinary and consists of biomedical engineers and physicists, focused on the use of electrical stimulation in regenerative medicine. We are looking for a highly motivated student, mature and willing to work in an international environment and a multidisciplinary field.

**Centro de realización:** Instituto de Micro y Nanotecnología (IMN-CNM)

**Investigador de contacto:** Sahba Mobini ([sahba.mobini@csic.es](mailto:sahba.mobini@csic.es) – primary contact) y María Ujué González (secondary)



## **JAE\_Nanomed\_28**

### **Nanovectores orgánicos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata**

#### **Resumen**

A pesar de los enormes esfuerzos tanto económicos como científicos invertidos en la lucha contra el cáncer, este sigue siendo la primera causa de mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer mata actualmente unos nueve millones de personas al año, una tendencia que va en aumento ya que se calcula que esta cifra alcanzará los 13 millones en el 2030. Es por ello que el desarrollo de aproximaciones pluridisciplinares, que contemplan el uso de nuevas tecnologías capaces de dirigir compuestos antitumorales a su sitio de acción, es una de las máximas prioridades actuales en medicina.

El presente trabajo está dirigido hacia la síntesis de nanovectores orgánicos racionalmente diseñados para el diagnóstico y tratamiento (teragnósticos) del cáncer de próstata. Tratándose de un proyecto pluridisciplinar, las tareas y funciones a desempeñar por el candidato están a la interface de la síntesis orgánica, la ciencia de materiales y la biología, y consisten en: (i) la síntesis de derivados anfifílicos funcionalizados con elementos de reconocimiento molecular de receptores sobreexpresados en los tumores de próstata, (ii) el estudio de su auto-organización supramolecular, (iii) su caracterización estructural y funcional y (iv) el estudio de su capacidad para actuar como sistemas inteligentes de transporte y liberación controlada de fármacos.

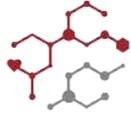
#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

El candidato recibirá una formación multidisciplinar, adecuada para la resolución de problemas tanto académicos como tecnológicos e industriales. Además, recibirá formación en el manejo de técnicas instrumentales como la resonancia magnética nuclear (RMN), las espectroscopias de infrarrojos o ultravioleta, la espectrometría de masas, microscopía electrónica de transmisión (TEM) y en la interpretación de datos. Esta formación se complementará con actividades como el aprendizaje del manejo de bases de datos bibliográficos, la interpretación de datos y la discusión crítica de los resultados, y la redacción de informes.

#### **Centro de realización**

Instituto de Investigaciones Químicas, Sevilla. Grupo de Síntesis Asimétrica y Nanosistemas Funcionales (Art&Fun)

**Investigador de contacto:** Nouredine KHIAR ([khiar@iiq.csic.es](mailto:khiar@iiq.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_29

### **Nanoplateformas híbridas multifuncionales para el tratamiento multimodal del cáncer de mama triple negativo.**

#### **Resumen**

Actualmente una de cada ocho mujeres es diagnosticada con un cáncer de mama antes de cumplir ochenta y cinco años. Concretamente, la prevalencia del cáncer de mama triple negativo representa entre el 15 y 20 % de todos los cánceres de mama, y es el que presenta peor pronóstico. A pesar de que los tratamientos han evolucionado enormemente y las posibilidades de superar la enfermedad son mucho mejores ahora que hace décadas, existen una serie de problemas que hacen que el cáncer de mama siga siendo mortal. Entre ellos se encuentran la farmacorresistencia en las células tumorales, la falta de especificidad del tratamiento, la toxicidad para los órganos sanos o la escasa biodisponibilidad de los fármacos quimioterapéuticos. Para afrontar estas limitaciones se requiere del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas capaces de explotar la sinergia de diferentes tipos de terapia, tales como (i) la administración de fármacos antitumorales dirigidos selectivamente a las células tumorales, y (ii) la terapia fotodinámica que permite matar las células tumorales mediante la aplicación de una fuente de luz (generalmente radiación láser). Esta estrategia de terapia multimodal permitiría conseguir una mayor eficacia y especificidad en el tratamiento, y por tanto una mayor probabilidad de curación y/o prolongación de la supervivencia.

El presente trabajo se centra en el diseño racional y síntesis de nanoplateformas híbridas (metal-orgánicas) multifuncionales capaces de proporcionar una terapia multimodal para tratar el cáncer de mama triple negativo. Tratándose de un proyecto pluridisciplinar, las tareas y funciones a desempeñar por el candidato están a la interface de la síntesis orgánica, la ciencia de materiales y la biología, y consisten en: (i) la síntesis de nanopartículas metal-orgánicas porosas (para encapsular y transportar los fármacos antitumorales) y fotoactivas (mediante la inclusión de un compuesto fotosensibilizador en la estructura de la nanopartícula); (ii) la funcionalización de dichas nanopartículas con glico-compuestos capaces de reconocer específicamente los receptores sobreexpresados en las células tumorales; (iii) la caracterización estructural y funcional de dichas nanoplateformas; y (iv) la evaluación de su potencial para actuar simultáneamente como sistemas inteligentes de transporte y liberación controlada de fármacos y como agentes activos en la terapia fotodinámica.

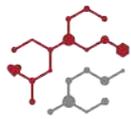
#### **Metodologías en las que se formará el candidato**

El candidato recibirá una formación multidisciplinar, adecuada para la resolución de problemas tanto académicos como tecnológicos e industriales. Además, recibirá formación en el manejo de técnicas instrumentales como la resonancia magnética nuclear (RMN), las espectroscopias de infrarrojos o ultravioleta, la espectrometría de masas, y técnicas para la caracterización de nanopartículas como las microscopías electrónicas de transmisión y barrido (TEM y SEM), la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS), el análisis gravimétrico, y las isothermas de adsorción. Esta formación se complementará con actividades como el aprendizaje del manejo de bases de datos bibliográficos, la interpretación de datos y la discusión crítica de los resultados, y la redacción de informes.

#### **Centro de realización**

Instituto de Investigaciones Químicas, Sevilla. Grupo de Síntesis Asimétrica y Nanosistemas Funcionales (Art&Fun)

**Investigador de contacto:** Carolina Carrillo Carrión ([carolina.carrillo@iiq.csic.es](mailto:carolina.carrillo@iiq.csic.es))



## JAE\_Nanomed\_30

### Nanomedicina para el diagnóstico de enfermedades vasculares

#### Resumen

Las enfermedades vasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial. De ellas la aterosclerosis supone más del 80% de los casos. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y silenciosa, no se revela hasta que suele ser muy tarde, después de un infarto de miocardio, ictus o enfermedades vasculares asociadas. Debido a esto el diagnóstico y caracterización precoz de la enfermedad es clave.

De las diferentes herramientas que se están estudiando, la combinación de la nanomedicina y la imagen molecular es una de las más prometedoras. Por ejemplo, el diseño de nanopartículas para imagen por resonancia con contraste positivo abriría un nuevo campo de aplicación clínica para el diagnóstico de esta patología, sin necesidad de usar radiación ionizante como es el caso de otras técnicas de imagen médica.

En este proyecto sintetizaremos nanopartículas con distintos recubrimientos orgánicos y formas del núcleo para buscar aquellas combinaciones con las que se obtengan las mejores señales *in vivo*. El potencial de esas nanopartículas lo estudiaremos emplearemos animales modelo de aterosclerosis en imagen por resonancia magnética. Las nanopartículas serán funcionalizadas con distintos anticuerpos para conseguir la especificidad biológica deseada *in vivo*.

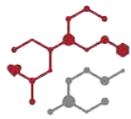
#### Metodologías en las que se formará el candidato

El proyecto permitirá la formación en síntesis y caracterización de nanomateriales, en diferentes técnicas de imagen médica (especialmente imagen por resonancia magnética y fluorescencia) así como en modelos animales de enfermedades cardiovasculares y neurovasculares.

#### Centro de realización

Instituto de Química Médica, Madrid. Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular

**Investigador de contacto:** Fernando Herranz Rabanal ([fherranz@iqm.csic.es](mailto:fherranz@iqm.csic.es))  
(<https://nanomedmol.com>)



## JAE\_Nanomed\_31

### Membranas bioinspiradas para el tratamiento y regeneración de tejidos

**Resumen:** El grupo de Materiales Funcionales Nanoestructurados tiene como objetivo el desarrollo de nanomateriales funcionales novedosos (supra)moleculares y poliméricos con aplicación en Salud y Medio Ambiente. En concreto, una de nuestras principales líneas de investigación es el diseño y fabricación de nanomateriales para la regeneración de tejidos. En la actualidad, el traslado a la clínica de muchas de las terapias regenerativas se ve obstaculizado por su alto coste de producción, toxicidad y baja actividad regenerativa. Por esta razón, el desarrollo de nuevos materiales con características avanzadas se ha convertido en una prioridad. En este escenario, los materiales bioinspirados han surgido como candidatos potenciales. Específicamente, los materiales basados en moléculas de catecol, presentes en varios organismos vivos (por ejemplo, mejillones), han demostrado propiedades adhesivas sin precedentes en condiciones húmedas, biocompatibilidad, baja toxicidad y procesos escalables.

Recientemente, nuestro grupo ha presentado una patente sobre la producción de membranas a base de catecol con excelentes propiedades regenerativas, que se pueden aplicar como un parche listo para usar directamente sobre el tejido dañado. El candidato/a explorará en profundidad la formación y multifuncionalización de estas membranas bioadhesivas para su aplicación en medicina regenerativa. *Se centrará principalmente en la funcionalización de las con principios activos para su liberación controlada en el tejido dañado, permitiendo así no solamente la regeneración del tejido sino también su tratamiento (p. ej. analgésicos para el dolor).* De forma paralela, se está llevando a cabo la validación *in vivo* de los materiales desarrollados en diferentes tejidos, como piel y cartílago.

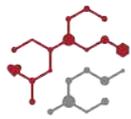
**Metodologías en las que se formará el candidato:** Debido al carácter multidisciplinar de esta propuesta JAE, que abarca desde la síntesis química, la caracterización de nuevos materiales y su aplicación final en medicina, el candidato/a obtendrá excelentes conocimientos y habilidades que ayudarán a complementar su formación investigadora, incentivando su futura carrera.

De forma específica, el candidato/a se familiarizará con los procesos de síntesis y formación de polímeros bioinspirados que permitan la incorporación de funcionalidades según la aplicación final (por ejemplo, anticuerpos, factores de crecimiento, marcadores específicos y principios activos, entre otros). Por otro lado, varias técnicas de caracterización serán empleadas tanto desde un punto de vista fisicoquímico (p. ej., espectroscopia FT-IR y UV-vis, microscopia óptica, fluorescencia y electrónica) como biológico (p. ej., ensayos *in vitro* de citotoxicidad, internalización celular, biodegradación, etc.). El candidato/a formará parte del proyecto puesto en marcha que cuenta con la colaboración de otros grupos de investigación (Instituto de Neurociencias e Instituto de Biotecnología y Biomedicina) y hospitales (Universidad de Medicina de Viena, Hospital Sant Joan de Deu y Hospital Vall d'Hebron).

**Centro de realización:** Insitut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2)

**Investigador de contacto:** Daniel Ruiz-Molina ([dani.ruiz@icn2.cat](mailto:dani.ruiz@icn2.cat))

[www.nanosfun.com](http://www.nanosfun.com)



## JAE\_Nanomed\_32

### Desarrollo de nanosondas fluorescentes en anticuerpos y péptidos con acción antimicrobiana para el estudio de su selectividad y para el diagnóstico de patógenos

#### Resumen

La resistencia bacteriana a los antibióticos representa un problema de salud pública a nivel mundial. Por ello, es necesario encontrar nuevos compuestos con actividad antimicrobiana seguros, eficaces y duraderos, e idealmente que sean selectivos, actuando sobre los patógenos sin afectar a la microbiota beneficiosa.

En ese sentido, nuestro grupo se ha interesado por dos familias de compuestos: los péptidos antimicrobianos y los anticuerpos policlonales IgY. Los primeros han demostrado poseer varias ventajas sobre los antibióticos tradicionales como selectividad frente a células eucariotas, eficacia y múltiples mecanismos de acción, lo que dificulta la generación de resistencia contra ellos.<sup>1</sup> Por otro lado, los anticuerpos están ganando importancia como tratamientos y agentes de diagnóstico, con ventajas frente a las pequeñas moléculas como una excelente selectividad<sup>2</sup>.

Por ello, nuestro equipo ha desarrollado diferentes estrategias para la obtención de péptidos y anticuerpos con interés terapéutico mediante técnicas sintéticas y biotecnológicas.<sup>1,3</sup> En este proyecto se llevará a cabo el diseño de nuevos péptidos antimicrobianos mediante técnicas bio- y quimioinformáticas.<sup>1</sup> Posteriormente, se llevará a cabo su síntesis química o biotecnológica. Paralelamente, se llevará a cabo la purificación de anticuerpos IgY obtenidos en nuestro grupo por inmunización de aves con antígenos específicos. Por otra parte, estamos desarrollando métodos para marcar tanto péptidos como anticuerpos con marcadores fluorescentes.<sup>4</sup> Las aplicaciones de estos compuestos incluyen el estudio de sus mecanismos de acción mediante microscopía y la detección de patógenos por inmunofluorescencia. El primero servirá para comprender mejor el mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos más prometedores, que como se comentaba, tienen mecanismos múltiples contra los patógenos. Por otra parte, se estudiará su selectividad en comunidades de patógenos Gram-positivos, Gram-negativos y fúngicos. La segunda aplicación tiene un alto interés diagnóstico, ya que en algunas infecciones no es fácil distinguir a los microorganismos con los métodos tradicionales, especialmente cuando taxonómicamente están relacionados.

Por ello, los péptidos antimicrobianos y anticuerpos seleccionados se marcarán con etiquetas fluorescentes. Se evaluará la actividad antimicrobiana de estas nanosondas y se estudiará su mecanismo de acción mediante microscopía de fluorescencia. En el caso de los anticuerpos, se evaluará su aplicación en la diagnosis de patógenos.

<sup>1</sup> A. Boto, et al., *Molecules* **2018**, 23, 311. <sup>2</sup> J. Ministro et al. *Current Applications of Pharmaceutical Biotechnology. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, **2019**, 171. <sup>3</sup> Péptidos antimicrobianos, composiciones que los comprenden y usos de los mismos, S. Patente P201630875 (2016). <sup>4</sup> M. Díaz, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 5339.

#### Metodologías en las que se formará el candidato

Síntesis orgánica: preparación de sondas médicas y quimiotecas de derivados fluorescentes. Biotecnología: Purificación de anticuerpos, bioconjugación

Química médica: técnicas bio- y quimioinformáticas aplicadas al diseño mejorado de fármacos de segunda generación. Microscopía: Interacción del fármaco fluorescente con dianas biológicas

**Centro de realización:** Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC

**Investigador de contacto:** Alicia Boto (alicia@ipna.csic.es)