

Desarrollo de una Nanopartícula Viral No Replicativa en *Escherichia coli* Capaz de Inducir Apoptosis en Glioblastoma Multiforme



Grado en Microbiología

Hugo Morgado Ruiz

Junio de 2024

INTRODUCCIÓN

El **Glioblastoma Multiforme (GBM)** es el tipo de **tumor cerebral maligno** más prevalente y a su vez más agresivo. Las estrategias terapéuticas para estos pacientes son limitadas, por lo que se precisa de nuevas terapias más eficaces que ofrezcan mejor pronóstico.

En los últimos años ha aumentado el interés por la **terapia génica**, que se puede lograr mediante la complementación de genes regulados negativamente en células tumorales. Esta complementación se puede realizar empleando vectores virales, siendo los **virus adenoasociados recombinantes (rAAV)** los más usados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1

Es posible generar rAAV para la terapia génica en *E. coli*

2

La inducción apoptótica de células de GBM mediante rAAV genera beneficios terapéuticos

- Aumentar la **supervivencia**.
- Aumentar la **QoL**.
- Aumentar el número de **tratamientos disponibles**.
- Crear una **terapia eficaz y segura**.

FLUJO DE TRABAJO



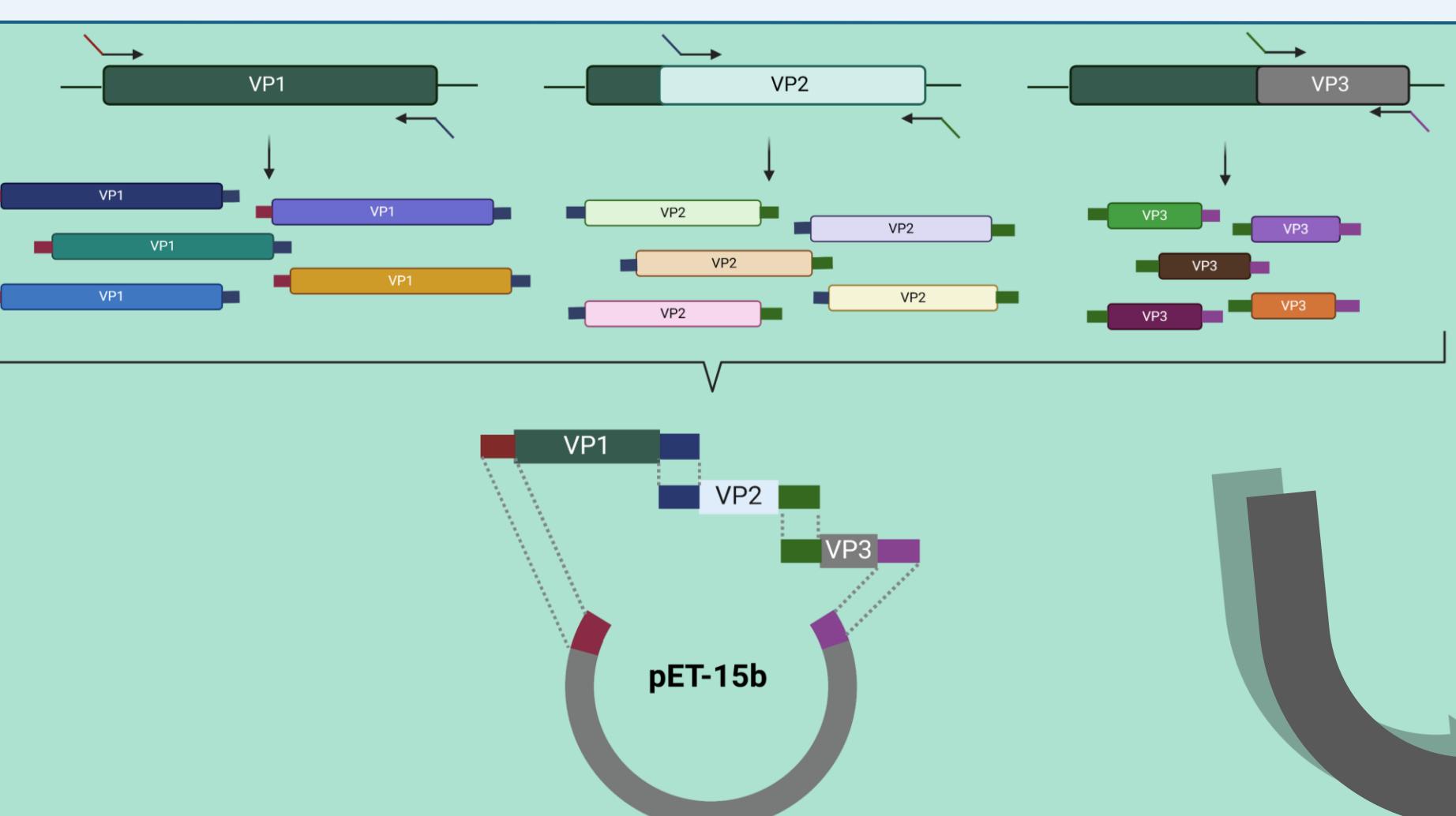
METODOLOGÍA

E. coli rAAVexp

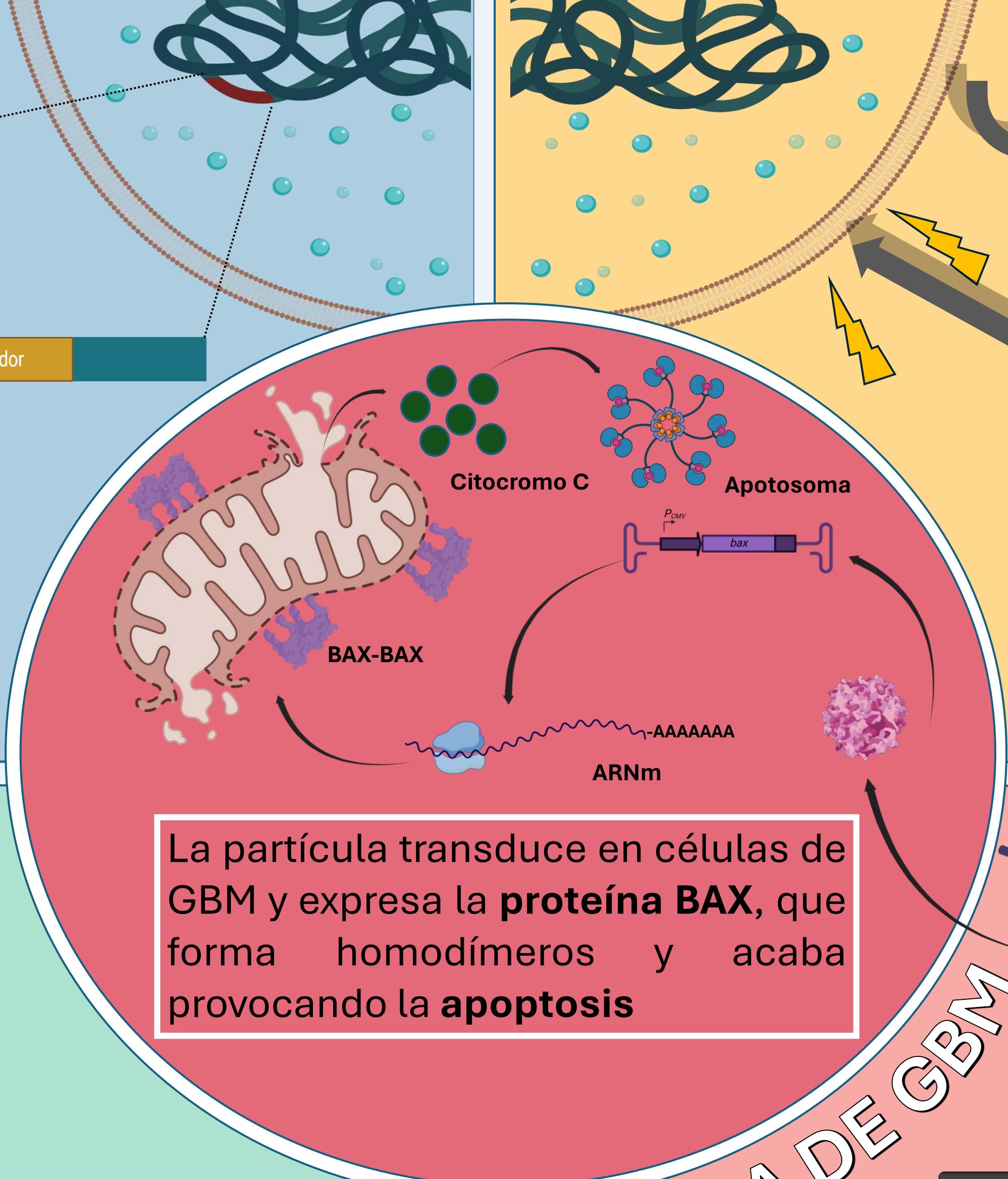
Cassete de expresión de rAAV

La cepa de *E. coli* rAAVexp contiene un operón cromosómico que codifica todas las proteínas necesarias para la generación de rAAV. Este operón es inducible por **IPTG**

Se optimiza un vector viral por evolución dirigida para que presente un **tropismo aumentado** por células de GBM y sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica

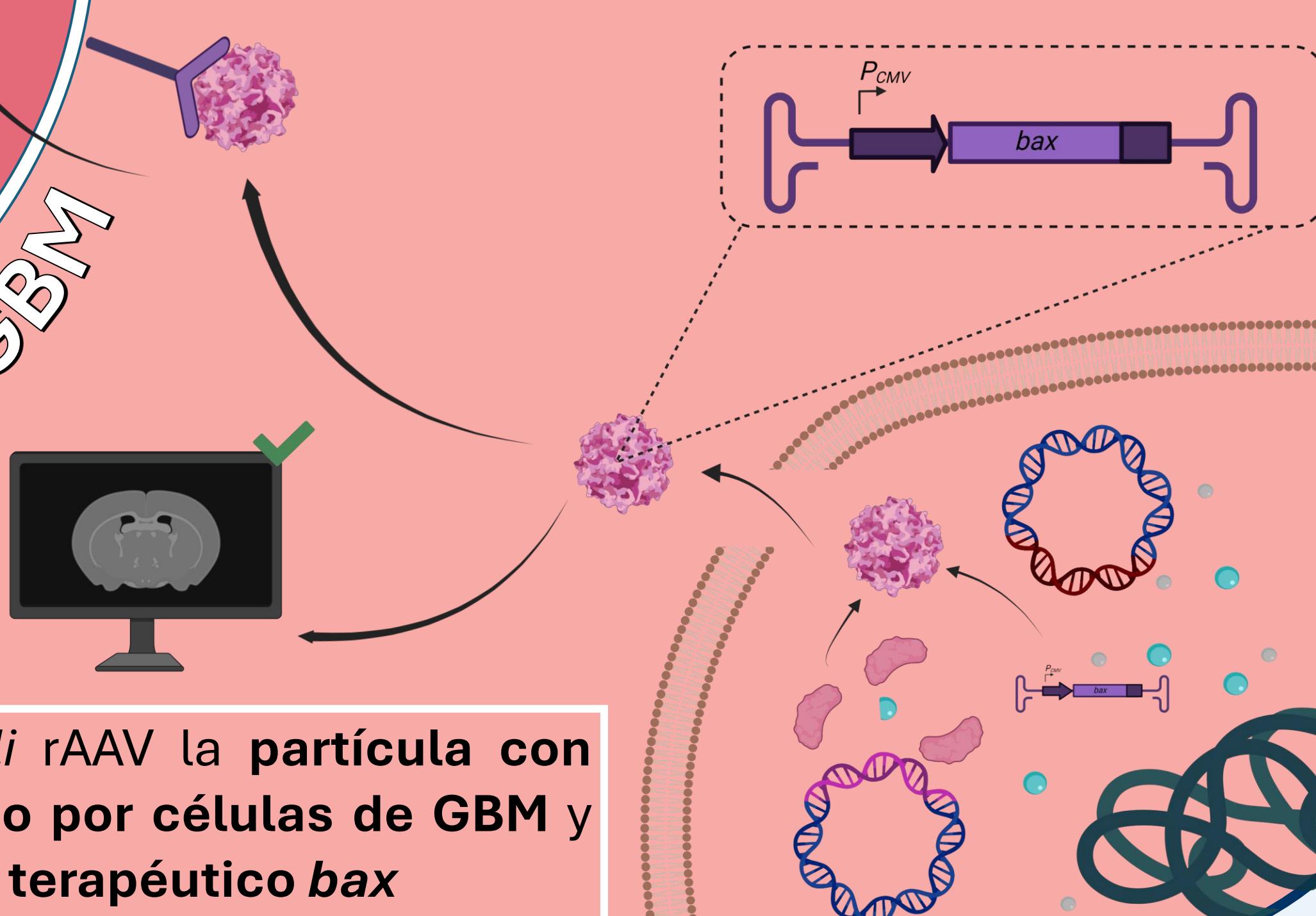


Se mutan las proteínas VP1, VP2 y VP3 por EP-PCR. Posteriormente se ensamblan por Gibson en un **vector de expresión** y se expresan en *E. coli* rAAVexp. Las partículas encapsidan el gen EGFP



La partícula transduce en células de GBM y expresa la **proteína BAX**, que forma homodímeros y acaba provocando la apoptosis

CÉLULA DE GBM



Se genera en *E. coli* rAAV la partícula con **tropismo aumentado** por células de GBM y se empaqueta el **gen terapéutico bax**

RESULTADOS ESPERADOS

- ✓ Mínima o nula toxicidad periférica.
- ✓ Apoptosis significativa en células tumorales.
- ✓ Administración intravenosa eficaz
- ✓ Aumento de la supervivencia.
- ✓ Aplicación de la estrategia para otras patologías.

PLAN DE DIFUSIÓN

- ✓ Publicación de metodología y resultados en **revistas científicas de acceso libre**.
- ✓ Presentación en **conferencias de acceso gratuito**.

"EL CONOCIMIENTO DEBE SER LIBRE"

