

Celebrem el Premi Nobel de Química 2022. Com la química clic i la química bioortogonal estan transformant la biomedicina? *Celebrating the 2022 Nobel Prize in Chemistry. How are click chemistry and bioorthogonal chemistry transforming biomedicine?*

Benjamí Oller-Salvia

Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL)

Resum: La química clic i la química bioortogonal han obert nous camins en la modificació de sistemes complexos i han contribuït a posar la química a l'abast de tothom. La química clic permet enllaçar molècules altament funcionalitzades d'una manera ràpida, senzilla i robusta, mentre que la química bioortogonal permet realitzar modificacions en entorns biològics. Tant una química com l'altra ofereixen moltes possibilitats i han obert nous horitzons en camps com la biomedicina, entre d'altres. Dins de la biomedicina, la química clic i la química bioortogonal permeten generar eines tant per a entendre fenòmens en cèl·lules i organismes com per a generar nous fàrmacs i estratègies terapèutiques.

Paraules clau: Química clic, química bioortogonal, Premi Nobel.

Abstract: Click and bioorthogonal chemistry have opened new paths in the modification of complex systems and have contributed to making chemistry accessible to everyone. Click chemistry allows richly functionalized molecules to be linked quickly, easily and robustly, while bioorthogonal chemistry enables modifications to be made in biological environments. Both these branches of chemistry are highly versatile and have opened up new horizons in biomedicine, among other fields. Specifically, within the field of biomedicine, click and bioorthogonal chemistry permit the generation of tools both to understand phenomena in cells and organisms and to generate new drugs and therapeutic strategies.

Keywords: Click chemistry, bioorthogonal chemistry, Nobel Prize.

Introducció

El Premi Nobel de Química de 2022 va ser concedit a Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal i K. Barry Sharpless pel desenvolupament de la química clic i la química bioortogonal. Aquestes químiques han permès simplificar en gran manera la unió covalent de dues molècules complexes. Això ha facilitat crear una gran varietat de compostos nous i ha obert les portes a la manipulació química selectiva de sistemes biològics. En aquest article es fa esment d'algunes fites clau de la història d'aquest camp i es dona una perspectiva de les aplicacions actuals d'aquestes químiques, amb un èmfasi especial en les aplicacions biomèdiques.

A la recerca d'una química a l'abast de tothom

En els anys noranta del segle xx, Barry Sharpless i d'altres ja afirmaven que la química desenvolupada fins al moment permetia fer pràcticament qualsevol molècula. Ara bé, el mateix Sharpless admetia que la major part de les reaccions per aconseguir-ho eren complexes i requerien habilitat i molt d'esforç d'optimització. Això era especialment problemàtic en el desenvolupament de quimiotèques combinatòries, les quals s'han emprat extensament per al descobriment de fàrmacs nous. Per tal de superar les limitacions esmentades, Sharpless treballava en el desenvolupament d'una química que permetés unir dues molècules complexes d'una manera senzilla, fent un simple «clic» [1, 2]. Idealment, la química que volia desenvolupar havia de reunir una llista de condicions força extensa, que incloïa la presència de grups reactius d'espectre molt ampli, condicions de reacció senzilles, baixa sensibilitat a les condicions atmosfèriques (sobretot, oxigen i aigua), ús d'un solvent benigne o fàcilment eliminable, rendiments elevats, estereoespecificitat, generació mínima de subproductes, aïllament fàcil dels productes mitjançant tècniques no cromatogràfiques, ús de reactius assequibles i estables en condicions ambientals i fisiològiques i generació de productes estables en les mateixes condicions.

L'azida: un grup funcional privilegiat

Per a aconseguir la reacció somniada per Sharpless, es necessitava un grup funcional molt especial. El grup havia de reaccionar només amb la seva parella de reacció i, a més d'això, ser tan inert com fos possible. També havia de ser petit per tal que la seva incorporació alterés mínimament les propietats de la molècula que calia enllaçar. Un grup que complia aquestes condicions, malgrat la seva naturalesa relativament explosiva a temperatures elevades, era l'azida.

El 1893, Arthur Michael va demostrar la reactivitat de la fenilazida amb el butindioat de metil [3]. Més tard, al segle xx, la naturalesa bipolar de l'azida i les seves estructures de ressonància ja van ser descrites per Pauling i Brockway en la dècada dels anys trenta [4]. Gràcies a aquesta estructura, l'azida té una reactivitat com a 1,3-dípol i és un electròfil «tou» amb una selectivitat molt interessant. En els anys cinquanta, Kurt Alder i Karl Ziegler van començar a caracteritzar la reacció de cicloaddició entre l'azida i el norbornè [5, 6]. Durant la mateixa dècada, Huisgen va contribuir a desxifrar el mecanisme concertat d'aquestes cicloaddicions [7]. Malgrat aquests avenços, la cicloaddició [3 + 2] entre alquins i azides no va rebre cap atenció especial en les dècades següents perquè tenia una energia d'activació elevada, de manera que calia escalfar considerablement la reacció, i perquè es formaven barreges d'isòmers d'1,2,3-triazoles 1,4- i 1,5-disubstituïts (figura 1).

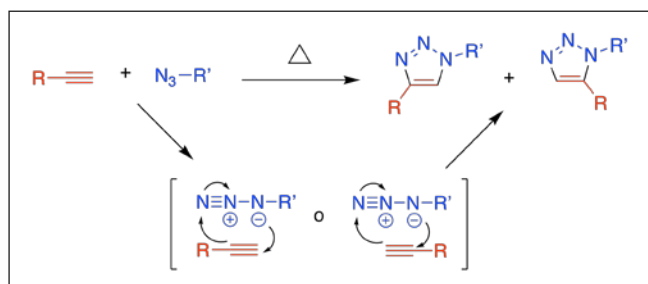


FIGURA 1. Reactivitat de l'azida amb alquins terminals [8]. Elaboració pròpia.

La catàlisi per coure: salvació i maledicció

El 2001, treballant d'una manera independent, Morten Meldal i Barry Sharpless van trobar la mateixa solució per a accelerar la reacció entre l'azida i l'alquí terminal: l'ús del Cu(I) com a

catalitzador (figura 2) [9, 10]. Aquest catalitzador accelerava la reacció fins a 10^7 vegades i permetia realitzar-la en hores o minuts a temperatura ambient. A més, tots dos grups de recerca van demostrar la gran varietat de possibles substituents tant de l'azida com de l'alquí i, en la reacció catalitzada, l'isòmer de l'1,2,3-triazole que es formava era gairebé exclusivament 1,4-disubstituït amb un rendiment pràcticament quantitatiu. L'1,2,3-triazole té una gran compatibilitat amb diferents solvents i es pot considerar un isòster de l'enllaç amida [11].

Sharpless va proposar la generació del Cu(I) *in situ* a partir de Cu(II) mitjançant un reductor molt suau i assequible, l'ascorbat. A més, va demostrar que la reacció es podia realitzar en aigua, que tolera un ampli ventall de pH, sense necessitat de cosolvents. Aquestes característiques, així com la possibilitat de modificar molècules complexes sense haver de fer servir grups protectors, permetien començar a apuntar també cap a la química verda.

La gran eficàcia de la reacció, així com la gran diversitat de molècules en les quals es pot aplicar, van fer que s'estengués ràpidament i que molts fabricants afegissin als seus catàlegs una gran quantitat de productes derivatitzats amb azides i alquins. Per aquests motius, la cicloaddició azida-alquí catalitzada per coure (CuAAC, per les seves sigles en anglès) ha esdevingut el paradigma de les reaccions clic. Poques vegades la comunitat científica ha vist un canvi tan gran causat per una sola reacció química.

El coure (Cu) va ser la clau de l'èxit de la química clic i va permetre emprar aquesta química en biblioteques combinatòries, així com per a produir molècules amb aplicacions molt diverses, incloent-hi nombrosos fàrmacs i fins i tot pèptids conjugats amb radiotraqadors per a diagnosi.

La CuAAC es basa en grups funcionals biocompatibles, abiòtics i amb reactivitat relativament ortogonal als grups funcionals habituals dels sistemes biològics. És per això que també s'ha popularitzat per a la modificació d'un ampli ventall de biomolècules, que inclou pèptids, proteïnes, oligonucleòtids, oligosacàrids i lípids. Tot i això, l'ús de la CuAAC en l'àmbit biològic està limitat precisament pels ions de coure perquè poden afectar directament l'activitat d'algunes biomolècules i també generar espècies reactives d'oxigen. En el cas de biomolècules per a un ús terapèutic, la presència de traces de coure és molt difícil d'evitar perquè poden quedar ions com-

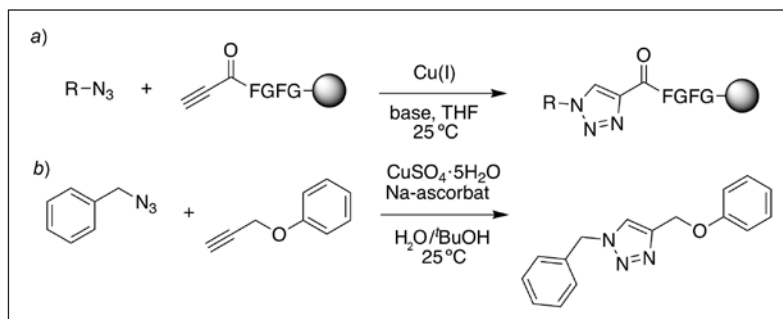


FIGURA 2. Inicis de la química clic: primeres reaccions CuAAC descrites [9 i 10]. Elaboració pròpia.

plexats per les histidines de les proteïnes o d'altres grups que-
lants. Així doncs, la CuAAC presenta certes limitacions per a
modificar biomolècules, però on té un ús més restringit és en
cèl·lules o medis biològics més complexos.

Per tal d'estabilitzar el Cu(I) i minimitzar la presència d'aquest
ió lliure, s'han desenvolupat lligands que generen complexos
de coordinació (figura 3) [12]. Aquest avenç ha permès una
major aplicació dins del món de la bioconjugació i fins i tot en
la modificació de la superfície de les cèl·lules. Tanmateix, la
citotoxicitat del coure no s'elimina completament. Per tant,
la CuAAC no és viable en aplicacions que requereixen un ús
posterior de les cèl·lules modificades o modificacions directa-
ment en éssers vius.

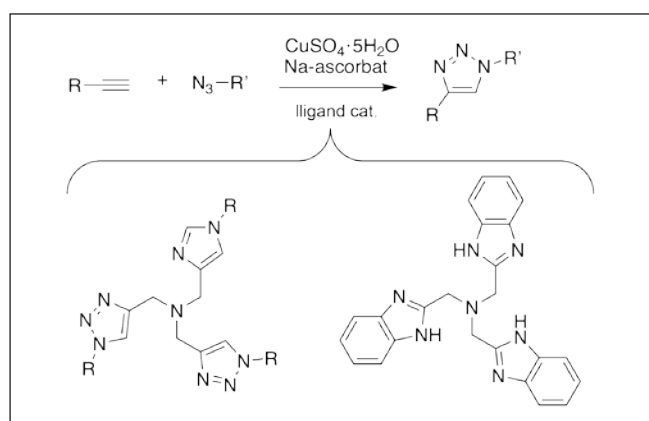


FIGURA 3. Lligands emprats per a estabilitzar el Cu(I) en les reaccions CuAAC [13].
Elaboració pròpia.

A la recerca de la bioortogonalitat

L'expansió de la química clic en el medi biològic va ser possi-
ble gràcies al desenvolupament de l'anomenada *química bio-
ortogonal*. Carolyn R. Bertozzi va començar a treballar en

aquest concepte a finals dels anys noranta. Tanmateix, no va
ser fins a l'any 2003 que ella mateixa va establir el terme *quí-
mica bioortogonal* i el va definir com aquella química que té
lloc entre grups funcionals que són tan selectius l'un per l'al-
tre que només reaccionen entre ells encara que estiguin en un
medi biològic complex, és a dir, amb una gran varietat de
grups funcionals (figura 4) [14, 15]. En aquest context, s'em-
pra el terme *ortogonal* per a referir-se a reaccions mútuament
excloents, un terme formulat per Merrifield en els seus estudis
sobre els grups protectors de la química de pèptids en fase
sòlida [16].

La primera aportació de Bertozzi a la química bioortogonal va
ser la modificació de la reacció de Staudinger per a poder-la
emprar en el medi biològic [17]. Aquesta reacció permet la
conjugació de dues biomolècules, l'una amb una azida i l'altra
amb una fosfina. També va contribuir a desenvolupar una va-
riant d'aquesta reacció que permetia generar un enllaç amida
gràcies a l'eliminació del fosfonat resultant. El grup de Ber-
tozzi va demostrar que aquestes reaccions són altament se-
lectives i bioortogonals, de manera que es poden dur a terme
no tan sols en cèl·lules, sinó també dins d'animals vius [18,
19]. Tanmateix, l'aplicabilitat de les reaccions de Staudinger
es veu limitada per la velocitat tan reduïda a què es produï-
xen, ja que poden arribar a tardar un dia a transcórrer en les
concentracions emprades.

Esperonada per l'èxit de la CuAAC, Bertozzi va veure l'oportu-
nitat de traslladar aquesta reacció en el medi biològic em-
prant-ne una versió que no requereix el catalitzador metàl·lic.
Per aconseguir-ho, es va basar en els estudis que Wittig havia
dut a terme ja als anys seixanta del segle xx, en els quals va
observar que la tensió en els dipolaròfils com els ciclooctins
disminuïa prou l'energia d'activació perquè la reacció amb
azides es produís a temperatura ambient sense catalitzador

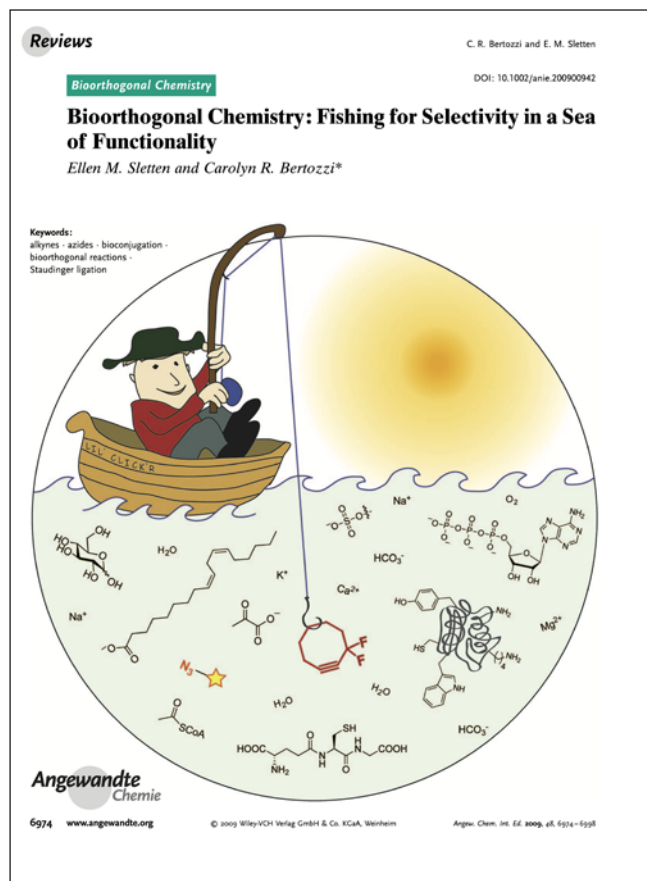


FIGURA 4. Portada de revista que il·lustra el concepte de química bioortogonal. Reproduït de [15].

[20]. Aquesta reacció es coneix com a *cicloaddició azida-alquí facilitada per tensió* (o SPAAC, per les seves sigles en anglès). El grup de Bertozzi va desenvolupar diversos ciclooctins, amb una velocitat creixent de reacció i reactivitat bioortogonal, i va demostrar-ne l'aplicabilitat en medis biològics tan complexos com els animals vius [21].

A partir dels estudis pioners de Bertozzi amb la reacció de Staudinger i la SPAAC, s'han desenvolupat diversos reactius i químiques que permeten nivells de bioortogonalitat i velocitats de reacció diferents (figura 5). Pel que fa a la velocitat, així com la reacció de Staudinger i la formació d'oximes es troben entre les reaccions més lentes, la reacció de Diels-Alder de demanda inversa entre tetrazines i alquens o alquins tensionats (IEDDA, per les seves sigles en anglès), desenvolupada per Joseph M. Fox i Scott A. Hilderbrand [22, 23], es troba entre les més ràpides (figura 6b). Existeix també un ampli espectre de bioortogonalitat (figura 6a). Com a reaccions amb bioortogonalitat baixa precursors de les desenvolupades per Bertozzi es troben, per exemple, les addicions de tipus tio-Michael i la lligació química nativa. Aquestes reaccions tenen una certa bioortogonalitat perquè els tiols lliures són molt poc abundants en el medi biològic. També es considera que tenen bioortogonalitat les condensacions entre hidrazines, hidrazides o oximes i cetones o aldehids. Aquestes reaccions es poden emprar per a modificar biomolècules,

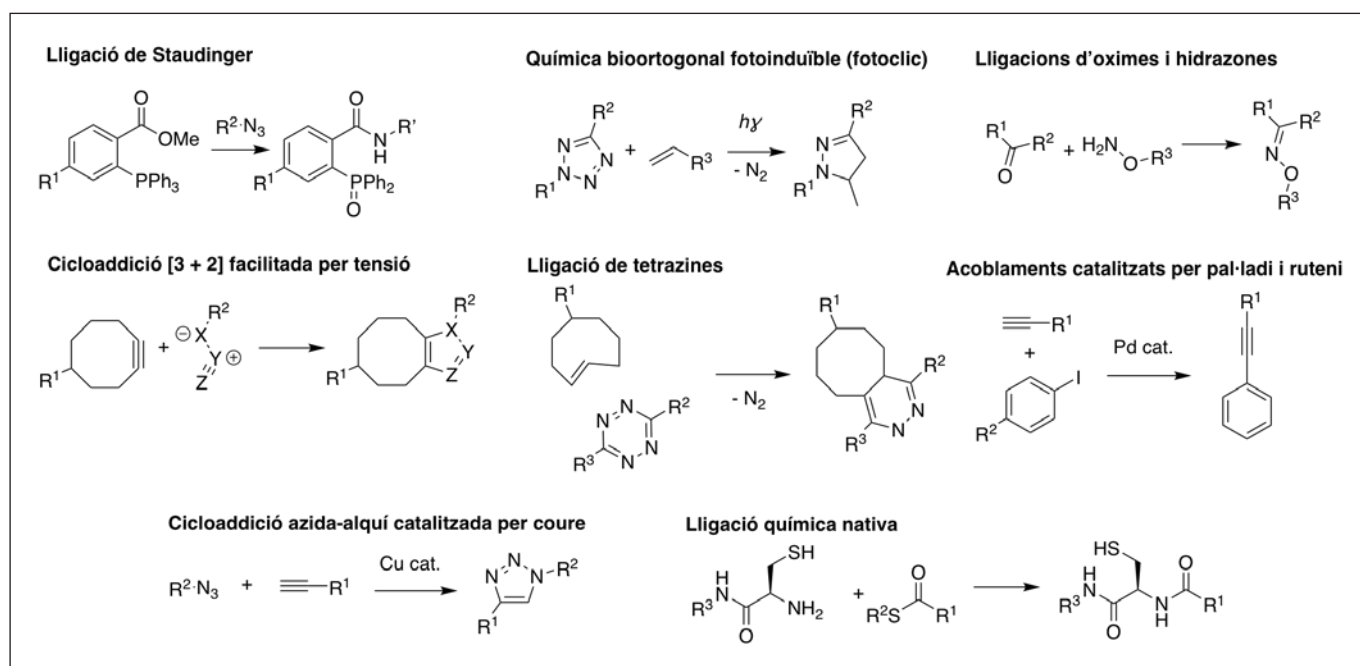


FIGURA 5. Reaccions bioortogonals més emprades [24]. Elaboració pròpia.

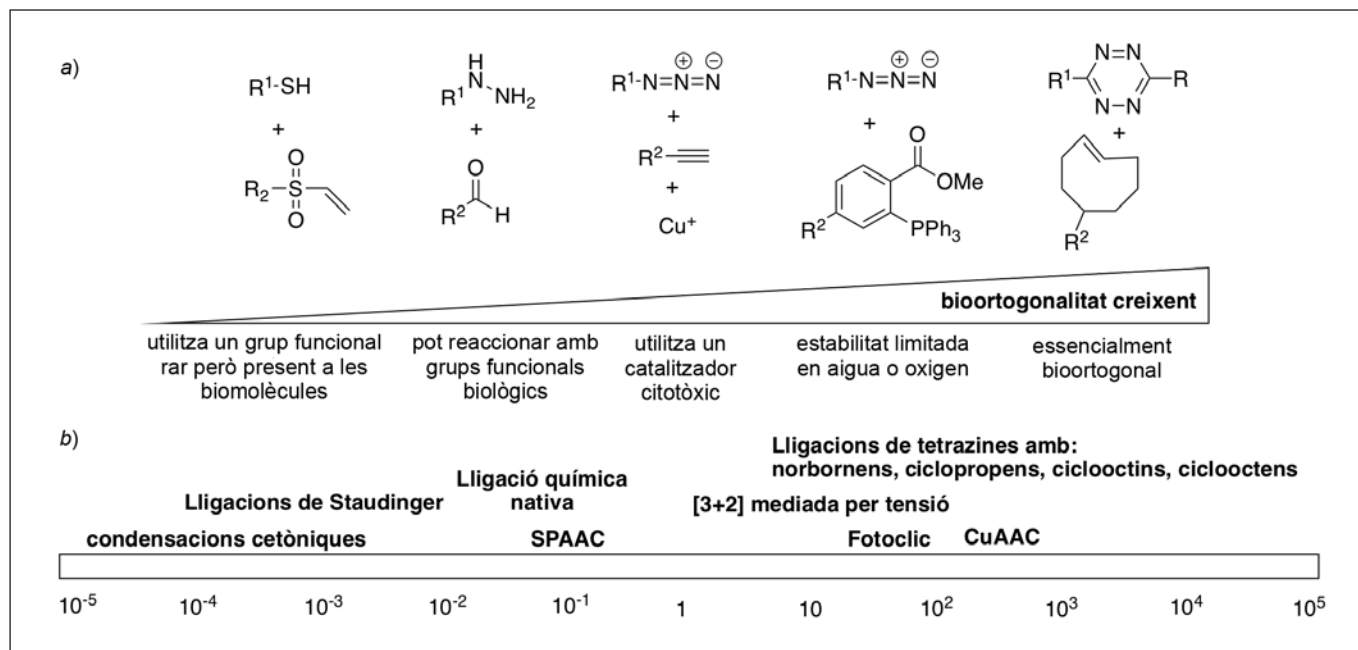


FIGURA 6. a) Grau de bioortogonalitat i b) velocitat de reacció [25 i 26]. Elaboració pròpia.

però cap d'elles no es pot donar dins de cèl·lules o organismes vius. Per tant, el punt d'inflexió es va produir amb la feina de Bertozzi, quan va introduir l'ús de grups completament abiòtics com azides, fosfines, alquins terminals, alquins i alquens tensionats.

Les reaccions bioortogonals sovint s'associen a la química clic perquè s'han de donar en medi aquós i han de ser prou ràpides per a marcar molècules biològiques que generalment tenen una estabilitat i un temps de vida limitats. Tanmateix, la velocitat de reacció de les químiques bioortogonals és altament variable, des de 10^{-5} a $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. A l'extrem més baix, hi ha les condensacions amb cetones i la reacció de Staudinger, que poden durar dies en les concentracions habituals de treball, mentre que a l'altre extrem hi ha les reaccions entre tetrazines i transciclooctens, que poden transcórrer en pocs segons o minuts, al mateix nivell que moltes reaccions enzimàtiques.

Aplicacions de la química bioortogonal

La gran revolució de l'ús de grups abiòtics amb reactivitat bioortogonal que va iniciar Bertozzi va ser dins del camp del marcatge metabòlic (figura 7). Introduir metabòlits amb grups

reactius que es poden incorporar en rutes biosintètiques obre la porta a diverses aplicacions impensables d'una altra manera. A partir de la feina de Werner Reutter [27], Bertozzi va estudiar àmpliament la incorporació de monosacàrids marcats amb azides en proteoglicans de membrana. Gràcies a la reacció de l'azida amb un fluoròfor que contingués un alquí tensionat, la localització i l'abundància dels sucres es podia estudiar mitjançant tècniques com la microscòpia de fluorescència. Aquestes eines van permetre estudis pioners de la composició i la generació de la glicosilació en cèl·lules i fins i tot en organismes vius.

Una altra aplicació més recent i cada vegada més comuna del marcatge metabòlic mitjançant la química bioortogonal és l'enriquiment selectiu de metabòlits generats en unes condicions determinades amb detecció mitjançant espectrometria de masses. També s'ha emprat el marcatge metabòlic per a marcar cèl·lules canceroses amb un metabolisme elevat que incorporen més eficientment uns certs monosacàrids. D'aquesta manera, mitjançant la química bioortogonal, es poden concentrar selectivament a les cèl·lules canceroses molècules que permeten la visualització o el tractament del tumor.

Més enllà del marcatge metabòlic, la química bioortogonal també permet modificar les proteïnes regioselectivament

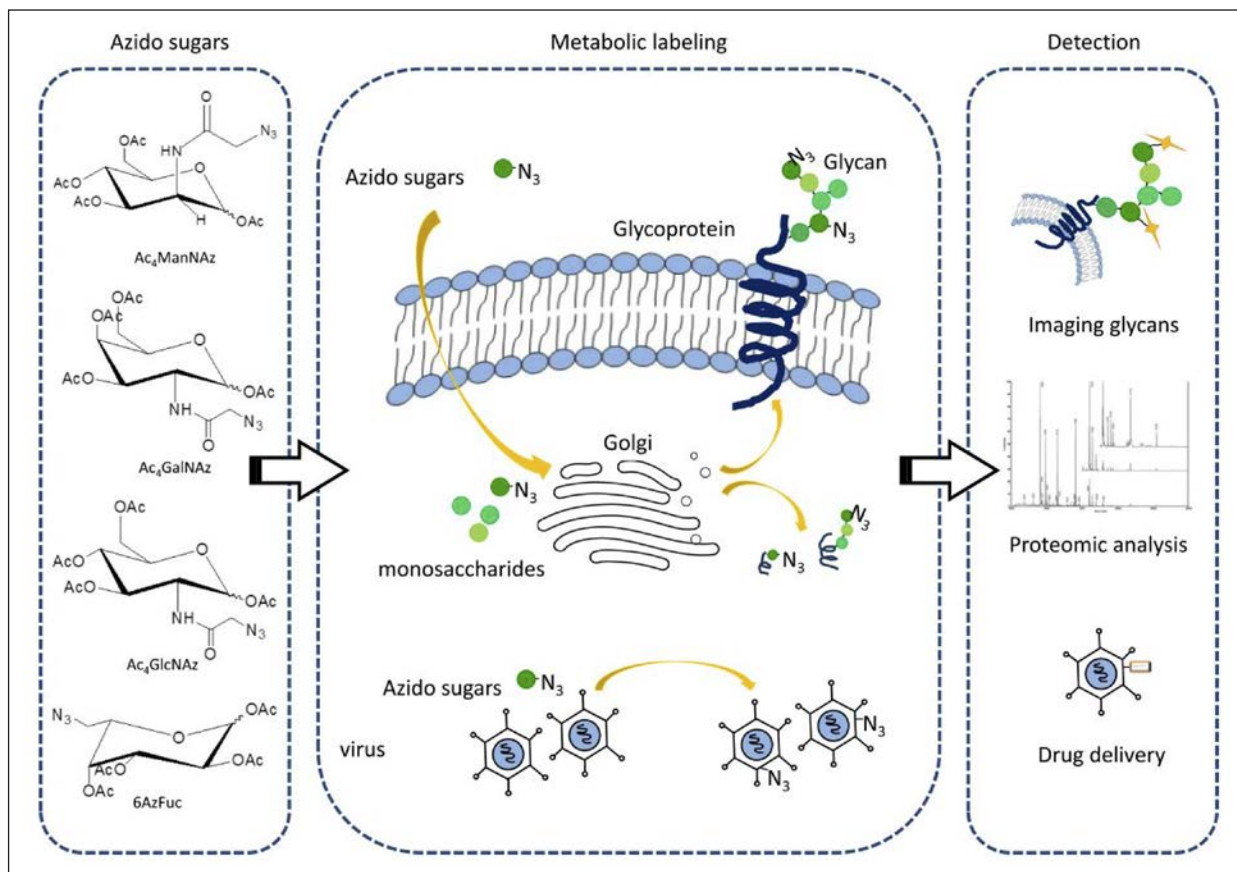


FIGURA 7. Aplicacions del marcatge metabòlic amb química bioortogonal. Reproduït de [28].

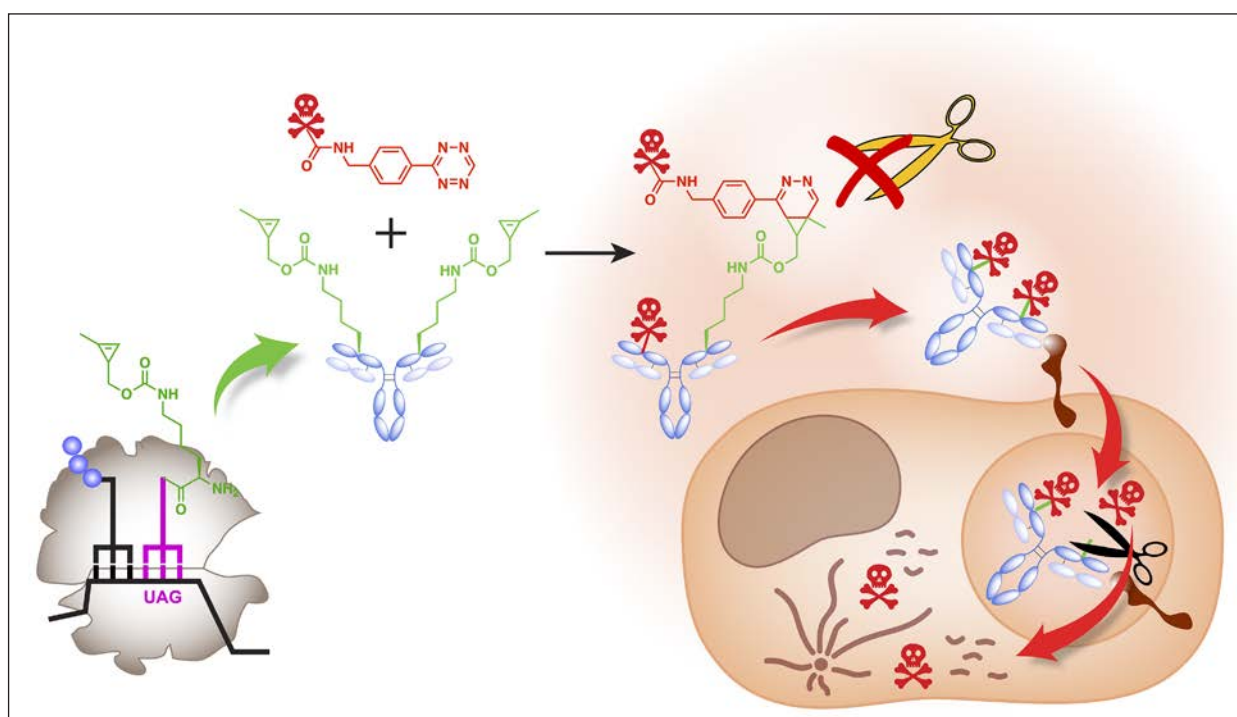


FIGURA 8. Exemple d'aplicacions biomèdiques de la química bioortogonal [29]. Elaboració pròpia.

per a diverses aplicacions biomèdiques. La introducció regioselectiva dels grups reactius a les biomolècules requereix l'ús de tècniques com l'anomenada *expansió del codi genètic* o les lligacions enzimàtiques. En biologia molecular i cel·lular, la modificació regioselectiva amb fluoròfors permet seguir la localització intracel·lular de proteïnes, estudiar-ne el moviment conformacional o, fins i tot, controlar-ne l'activitat.

La modificació regioselectiva amb química bioortogonal també permet generar bioconjugats terapèutics, especialment conjugats d'anticòs-fàrmac, per tal d'eliminar les cèl·lules canceroses amb menys efectes secundaris i un millor índex terapèutic (figura 8). Un exemple especial d'aplicació de la química bioortogonal en bioteràpies és l'ús de la cicloadició tetrazina-transciclooctè per a trencar un enllaç. Aquesta estratègia s'ha aplicat per a alliberar fàrmacs conjugats a uns anticossos que interaccionen amb receptors que no s'internalitzen. D'aquesta manera, el fàrmac es pot difondre lliurement a través de la membrana cel·lular. Actualment diverses d'aquestes estratègies es troben en fases clíniques i s'espera que en els propers anys esdevinguin fàrmacs d'ús clínic.

Conclusions

La química clic i la química bioortogonal han canviat el paradigma de la química tradicional, ja que han simplificat radicalment la unió de dues molècules altament funcionalitzades. D'aquesta manera, s'ha posat la química a l'abast de tothom. L'aportació d'aquestes reaccions tan accessibles i polivalentes a la comunitat científica reforça la visió de la química com una ciència central, que proporciona estratègies terapèutiques sense precedents i eines úniques per a resoldre preguntes que són fonamentals en biologia.

Finalment, caldria destacar que les químiques clic i bioortogonals desenvolupades pels guardonats d'enguany, Bertozzi, Meldal i Sharpless, s'han construït sobre investigacions fonamentals, com les de Huisgen, Wittig o Staudinger, que només perseguien la curiositat científica sense buscar cap aplicació. Això demostra, una vegada més, la rellevància de la ciència més bàsica per a desenvolupar eines que acaben revertint en grans beneficis per a la societat.

Referències

- [1] SHARPLESS, K. B.; KOLB, H. C. «Click chemistry: A concept for merging process and discovery chemistry». A: *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, Calif. March 21–25, 1999*.
- [2] KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, B. «Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001), p. 2004–2021.
- [3] MICHAEL, A. «Ueber Die Einwirkung von Diazobenzolimid Auf Acetylcendicarbonsäuremethylester». *J. Prakt. Chem.*, 48 (1893), p. 94–95.
- [4] BROCKWAY, L. O.; PAULING, L. «The electron-diffraction investigation of the structure of molecules of methyl azide and carbon suboxide». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 19 (1933), p. 860–867.
- [5] ALDER, K.; STEIN, G. «Über Das Abgestufte Additionsvermögen von Ungesättigten Ringsystemen. II». *Liebigs Ann.*, 501 (1933), p. 1–48.
- [6] ZIEGLER, K.; SAUER, H.; BURNS, L.; FROITZHEIM-KÜHLHORN, H.; SCHNEIDER, J. «Über Vielgliedrige Ringsysteme XIV: Cycloolefine Mittlerer Ringgröße». *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 589 (1954), p. 122–156.
- [7] HUISGEN, R. «1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2 (1963), p. 565–598.
- [8] RAMSTRÖM, Olof. *Click chemistry and bioorthogonal chemistry* [en línia]. The Royal Swedish Academy of Sciences. <<https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/advanced-chemistryprize2022-2.pdf>> [Consulta: 1 desembre 2022].
- [9] TORNOE, C. W.; CHRISTIANSEN, C.; MELDAL, M. «Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides». *J. Org. Chem.*, 67 (2002), p. 3057–3064.
- [10] ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. «A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 2596–2599.
- [11] REČNIK, L.-M.; KANDIOLLER, W.; MINDT, T. L. «1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond surrogates for the stabilisation of linear peptides with biological activity». *Molecules*, 25 (2020), p. 3576.
- [12] CHAN, T. R.; HILGRAF, R.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. «Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis». *Org. Lett.*, 6 (2004), p. 2853–2855.
- [13] SAXON, E.; BERTOZZI, C. R. «Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction». *Science*, 287 (2000), p. 2007–2010.

- [14] HANG, H. C.; YU, C.; KATO, D. L.; BERTOZZI, C. R. «A metabolic labeling approach toward proteomic analysis of mucin-type O-linked glycosylation». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 (2003), p. 14846–14851.
- [15] SLETTEN, E. M.; BERTOZZI, C. R. «Bioorthogonal chemistry: Fishing for a selectivity in a sea of functionality». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 (2009), p. 6974–6998.
- [16] BARANY, G.; MERRIFIELD, R. B. «A new amino protecting group removable by reduction. Chemistry of the dithiasuccinoyl (Dts) function». *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977), p. 7363–7365.
- [17] STAUDINGER, H.; MEYER, J. «Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylderivate und Phosphinimine». *Helv. Chim. Acta*, 2 (1919), p. 635–646.
- [18] PRESHER, S. A.; DUBE, D. H.; BERTOZZI, C. R. «Chemical remodeling of cell surfaces in living animals». *Nature*, 430 (2004), p. 873–877.
- [19] SAXON, E.; BERTOZZI, C. R. «Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction». *Science*, 287 (2000), p. 2007–2010.
- [20] WITTIG, G.; KREBS, A. «Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I». *Chem. Ber.*, 94 (1961), p. 3260.
- [21] LAUGHLIN, S. T.; BASKIN, J. M.; AMACHER, S. L.; BERTOZZI, C. R. «In vivo imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish». *Science*, 320 (2008), p. 664–667.
- [22] BLACKMAN, M. L.; ROYZEN, M.; FOX, J. M. «Tetrazine ligation: Fast bioconjugation based on inverse-electron-demand Diels–Alder reactivity». *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), p. 13518–13519.
- [23] DEVARAJ, N. K.; WEISSLEDER, R.; HILDERBRAND, S. A. «Tetrazine-based cycloadditions: Application to pretargeted live cell imaging». *Bioconjug. Chem.*, 19 (2008), p. 2297–2299.
- [24] SCINTO, S. L.; BILODEAU, D. A.; HINCAPIE, R.; WANKYU, L.; NGUYEN, S. S.; XU, M.; AM ENDE, C. W.; FINN, M. G.; LANG, K.; LIN, Q.; PEZACKI, J. P.; PRESCHER, J. A.; ROBILLARD, M. S.; FOX, J. M. «Bioorthogonal chemistry». *Nat. Rev. Methods Primers*, 1 (30) (2021).
- [25] MADL, C. M.; HEILSHORN, S. C. «Bioorthogonal strategies for engineering extracellular matrices». *Adv. Funct. Mater.*, 28 (2018), p. 1706046.
- [26] LANG, K.; CHIN, J. W. «Bioorthogonal reactions for labeling proteins». *ACS Chem. Biol.*, 9 (2014), p. 16–20.
- [27] KEPPLER, O. T.; STEHLING, P.; HERRMANN, M.; KAYSER, H.; GRUNOW, D.; REUTTER, W.; PAWLITA, M. «Biosynthetic modulation of sialic acid-dependent virus–receptor interactions of two primate polyoma viruses». *J. Biol. Chem.*, 270 (1995), p. 1308–1314.
- [28] ZHANG, X.; ZHANG, Y. «Applications of azide-based bioorthogonal click chemistry in glycobiology». *Molecules*, 18 (2013), p. 7145–7159.
- [29] OLLER-SALVIA, B.; KYM, G.; CHIN, J. W. «Rapid and efficient generation of stable antibody–drug conjugates via an encoded cyclopropene and an inverse-electron-demand Diels–Alder reaction». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (2018), p. 2831–2834.



B. Oller-Salvia

Benjamí Oller-Salvia és professor titular a l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Va obtenir la llicenciatura en química a l'IQS-URL. Posteriorment va aconseguir el doctorat a la Universitat de Barcelona (UB) investigant a l'Institut de Recerca en Biomedicina (IRB) de Barcelona i va realitzar un postdoctorat al Laboratori de Biologia Molecular del Consell d'Investigació Mèdica a Cambridge. Actualment lidera el Grup de Recerca en Química Biològica i Biologia Sintètica Aplicades a Bioteràpies a l'IQS-URL, amb finançament del Consell Europeu de Recerca (ERC Starting Grant).