

UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica

ESTUDIOS PRELIMINARES DE PERMEABILIDAD, ESTABILIDAD Y TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS CONJUGADAS A PÉPTIDOS

Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico

GRISEL ELISABET MEDINA CONSUEGRA

PATROCINANTE y DIRECTOR DE MEMORIA: Dr. Marcelo J. Bogan

2006

Tesis con restricción de acceso en línea, según petición de su autor

Contenidos .	1
RESUMEN .	3
Texto con restricción . .	5

Contenidos

Agradecimientos

Tabla de contenidos

Abreviaturas

Resumen

Summary

I. Introducción

1. Marco teórico

1.1. Síntesis de AuNP, conjugación a péptidos de interés biológico, caracterización y estabilidad de AuNP y sus conjugados

1.2. Toxicidad de las AuNP

1.2.1. Toxicidad *in vivo*

1.2.2. Toxicidad *in vitro*

1.3. Evaluación de la biodisponibilidad de los conjugados de AuNP-péptidos

Hipótesis

Objetivos

Objetivo general

Objetivos específicos

II. Materiales y métodos

2.1. Reactivos

2.2. Materiales

2.3. Equipos

2.4. Síntesis de AuNP

2.5. Conjugación de AuNP a los péptidos

2.6. Caracterización de AuNP y sus conjugados

2.7. Estabilidad

2.8. Toxicidad

2.8.1. Toxicidad *in vivo*

2.8.2. Toxicidad *in vitro*³²

2.9. Permeabilidad de las AuNP

2.10. Análisis estadísticos

III. Resultados y discusión

3.1. Caracterización de AuNP y sus conjugados

3.2. Evaluación de la estabilidad en distintos medios de interés biológico

3.3. Toxicidad

3.3.1. Toxicidad *in vivo*

3.3.2. Toxicidad *in vitro*

3.4. Permeabilidad

Conclusiones y proyecciones

Bibliografía

Apéndices

RESUMEN

El desarrollo de la nanotecnología contribuye de manera importante al campo de la biomedicina. Un ejemplo de ello es el uso de nanopartículas metálicas (NPM) para producir la desagregación de conglomerados proteicos tóxicos como el beta amiloide (A β), involucrado en la enfermedad de Alzheimer (EA). Las NPM, al ser sometidas a campos magnéticos oscilantes (CMO), absorben energía y la disipan de manera local (nanométricamente). Para el tratamiento de enfermedades como la EA es necesario dirigir las NPM hacia la diana terapéutica, siendo en este caso las placas amiloides, formadas principalmente por agregados tóxicos de A β . Para ello las NPM se pueden conjugar a transportadores adecuados, como péptidos o anticuerpos específicos. Para el desarrollo de una estrategia terapéutica basada en el uso de NPM, es necesario conocer la biodisponibilidad, toxicidad y estabilidad de ellas, por ser éstos, aspectos determinantes para su potencial aplicación. El enfoque principal del presente estudio es evaluar la estabilidad, toxicidad y aspectos relacionados con la biodisponibilidad de nanopartículas de oro (AuNP) y conjugados de estas partículas con péptidos de características definidas.

En consecuencia, se realizaron ensayos de toxicidad *in vitro* utilizando neuronas hipocámpales de embriones de rata, e *in vivo*, utilizando el crustáceo *Artemia Salina*. La estabilidad de las AuNP, conjugadas y sin conjugar, se estudió en suero de rata para evaluar su comportamiento en medios biológicos de cara a un posible uso farmacológico y, en medio de cultivo Neurobasal y agua de mar, para determinar si estas sustancias son estables en los medios utilizados para los ensayos de toxicidad. Finalmente, mediante el ensayo PAMPA, se estudió la permeabilidad *in vitro* de las AuNP y de sus conjugados,

encontrándose que la permeabilidad efectiva por difusión pasiva es muy baja. Así, se logró determinar que las AuNP poseen una baja toxicidad en los sistemas estudiados, que son estables en medios biológicos y que el mecanismo por el cual las AuNP ingresarían al interior celular, es principalmente activo. Los resultados de estas investigaciones contribuirán al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, basadas en el uso de conjugados de péptidos a NPM.

Texto con restricción

Tesis con restricción de acceso en línea, según petición de su autor