

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS MULTIFUNCIONALES Y SUS APLICACIONES EN BIOMEDICINA

Tesista: **Pamela Azcona. Área I: Química Inorgánica.**

Directora: **Verónica Lassalle. Área I: Química Inorgánica. Departamento de Química.**

Universidad Nacional del Sur.

Incorporación del fármaco Doxorubicina a nanopartículas magnéticas funcionalizadas con ácido fólico: Potenciales aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de patologías oncológicas.

La doxorubicina (Doxo) es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado para el tratamiento de patologías oncológicas en adultos y niños. Sin embargo, se comprobó que causa varios efectos secundarios indeseados, como cardiotoxicidad a corto y largo plazo [1]. Las nanopartículas magnéticas (NPMs), como las del óxido de hierro Fe_3O_4 (magnetita, MAG) permiten el transporte y direccionamiento de drogas a un tejido u órgano específico por la influencia de un campo magnético externo, disminuyendo la circulación sistémica de la droga libre y los efectos adversos asociados. Además, pueden actuar como agentes de contraste en diagnóstico por imágenes [2]. De este modo se podría, mediante la implementación de una única formulación magnética cargada con la droga, obtener información tanto del estado inicial, como así también monitorear el progreso de la patología en tiempo real, mientras tiene lugar el tratamiento. Estas nuevas herramientas nanotecnológicas se conocen como teranósticos[3]. A su vez, la posibilidad de incorporar a la superficie de las NPMs diferentes ligandos selectivos como con ácido fólico (AF), incrementa la probabilidad de ingreso a células tumorales que sobreexpresan receptores para el mismo[4].

Como continuación de mi trabajo de tesis doctoral, se planteó incorporar el agente terapéutico, Doxo, a la superficie de partículas magnéticas funcionalizadas con AF (NPMs@AF). Se analizó la influencia de diferentes parámetros asociados a la reacción de adsorción simple con el fin de elegir el conjunto de parámetros que asegurasen la mayor incorporación de droga a la formulación y las propiedades fisicoquímicas finales adecuadas para aplicaciones biomédicas propuestas. Todas las formulaciones obtenidas se caracterizaron mediante espectroscopía Uv-Visible, FTIR, medidas de diámetro hidrodinámico (DH), potencial Z y microscopía TEM.

Se estudió la habilidad de las NPMs para ser guiadas magnéticamente al exponerlas a un campo magnético externo y se evaluó la capacidad de las mismas de actuar como agentes de contraste de tipo T_2 en Resonancia Magnética por imágenes (RMI). Por último, se

analizó la capacidad de NPMs@AF-Doxo de liberar la droga mediante la implementación de una técnica que simula los diferentes caminos que debería atravesar la nanopartícula una vez que es inyectada en el torrente sanguíneo. Se investigó también, la influencia de un campo magnético externo sobre la capacidad de las NPMs@AF -Doxo de liberar el fármaco, en un medio simulando el endosoma de la célula tumoral.

Además, en colaboración con el grupo de la Dra. Silvia del Valle Alonso de la Universidad de Quilmes, se realizaron estudios *in vivo* empleando en embriones y larvas de pez cebra (*Danio rerio*), con el fin de evaluar la toxicidad y biocompatibilidad de las nanoformulaciones obtenidas. Por otra parte, con el objetivo de evidenciar el potencial en el tratamiento de patologías oncológicas, se empleó la línea celular HCT116, derivadas de carcinoma colorrectal humano trabajando en colaboración con el grupo de la Dra. Claudia Gentili del Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia de la UNS.

Actualmente, me encuentro finalizando la escritura del trabajo de tesis.

Los resultados presentados en el informe bienal anterior, dieron lugar a una publicación científica, -“Fabrication of folic acid magnetic nanotheranostics: An insight on the formation mechanism, physicochemical properties and stability in simulated physiological media” Pamela Azcona, Ignacio López-Corral, Verónica Lassalle. *Colloids and Surfaces A*. Vol. 537, (2018), 185-196 y fueron presentados en un congreso de carácter nacional.

Por otra parte, los resultados asociados a este informe se incluyeron en dos publicaciones científicas : i)-“Folic acid magnetic nanotheranostics for delivering doxorubicin: Toxicological and biocompatibility studies on Zebrafish embryo and larvae”. Daniela Igartúa, Pamela Azcona, Carolina Martinez, Silvia del Valle Alonso, Verónica Lassalle, María Jimena Prieto. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Vol. 358, (2018), 23–34, y ii) -“Stimuli-responsive nanotheranostics intended for oncological diseases: In vitro evaluation of their target, diagnostic and drug release capabilities. Pamela Liliana Azcona, Gabriela Montiel Schneider, Marcos Grünhut and Veronica L. Lassalle. *New J. Chem.*, 2018, Accepted Manuscript <http://dx.doi.org/10.1039/C8NJ05289A>. Además, fueron presentados en tres congresos. Por último, me desempeñé en mi cargo de Ayudante de docencia con dedicación simple en dos materias del Área I.

[1] S. Shabalala, C.J.F. Muller, J. Louw, R. Johnson, Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity., *Life Sci*. 180 (2017) 160–170.

[2] Nohyun Lee and Taeghwan Hyeon. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 2575–2589

[3] Y. Huang, K. Mao, B. Zhang, Y. Zhao, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with folic acid for dual target-specific drug delivery and MRI in cancer theranostics, *Mater. Sci. Eng. C*. 70 (2017) 763–771

[4] Sonvico et al. Folate-Conjugated Iron Oxide Nanoparticles for Solid Tumor Targeting as Potential Specific Magnetic Hyperthermia Mediators: Synthesis, Physicochemical Characterization, and in Vitro Experiments *Bioconjugate Chem*. 2005, 16, 1181-1188.