



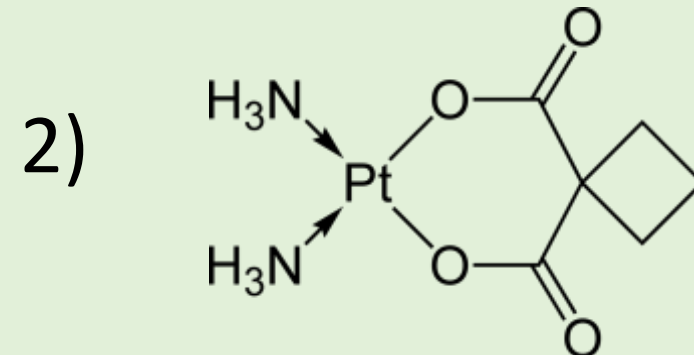
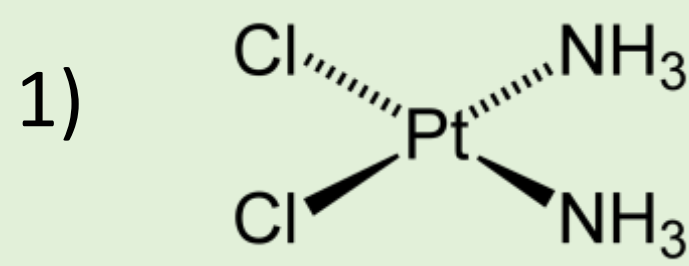
MODELADO MOLECULAR Y DOCKING DEL CISPLATINO EN NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE MESOPOROSAS

Gustavo Postigo Martín

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El cisplatino es un fármaco muy conocido como quimioterápico y usado en diversos tipos de cánceres. Se han estudiado muchos análogos al cisplatino (1) para mejorar su índice terapéutico, pero solo el carboplatino (2) ha sido aprobado a nivel mundial. El carboplatino tiene menos efectos secundarios a nivel renal, pero suprime la producción de células sanguíneas y necesito una dosis 4 veces superior para obtener el mismo efecto.



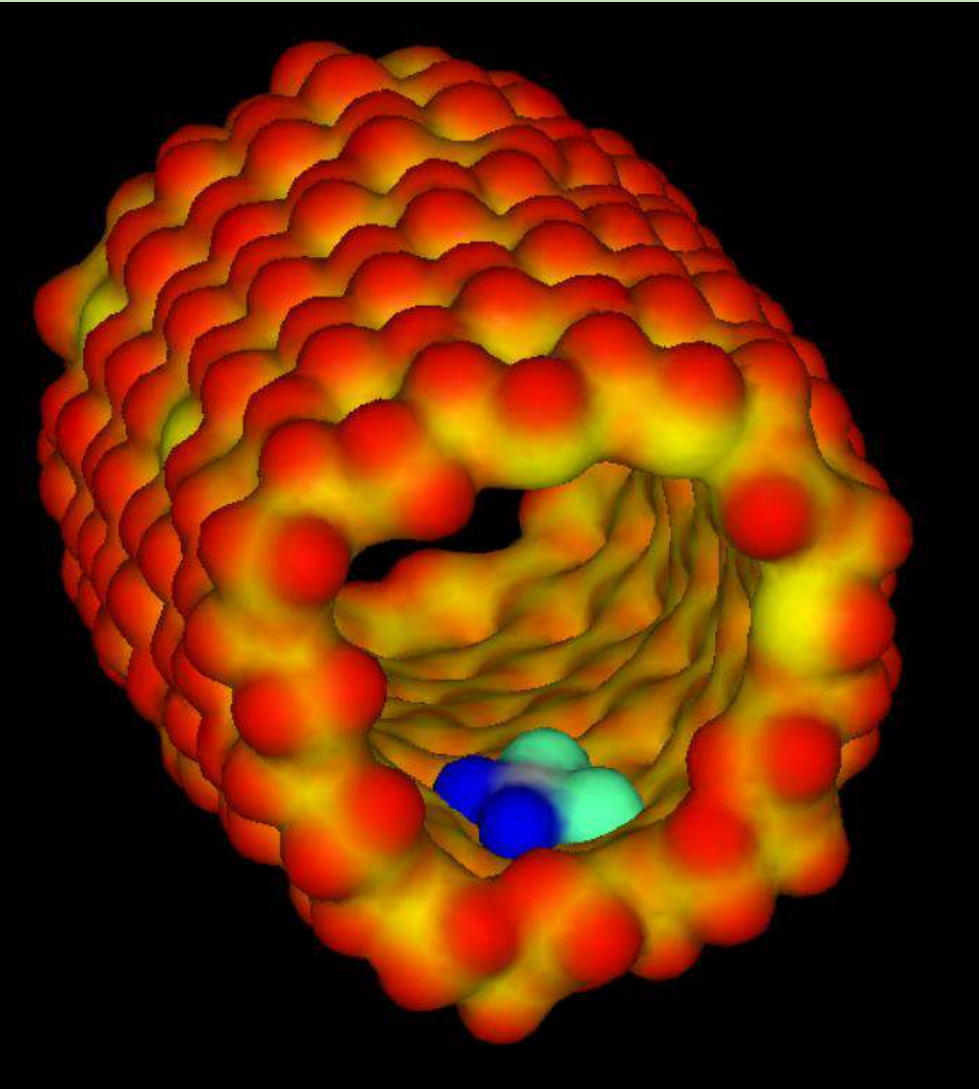
Mecanismo de acción: cisplatino entra en la célula por el transportador CTR1 → ataque de moléculas de agua → elemento muy electrófilo → interacción con residuos de purina del DNA a nivel del N7 → desorganiza la estructura → apoptosis celular.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

MODELADO MOLECULAR Y DOCKING DEL CISPLATINO

Modelado molecular: técnica de la química computacional que permite interpretar de manera racional la interacción entre un ligando y su receptor, obteniéndose con ello datos fiables para predecir su comportamiento. Permite conocer las características tridimensionales del receptor.

El objetivo del **docking** es obtener la estructura ligando-receptor de energía más baja ($\Delta E < 0$) y analizar las principales interacciones implicadas en la unión ligando-receptor.



- Gracias a estas técnicas voy a poder:
1. Ver cómo interacciona el fármaco a nivel molecular con el receptor.
 2. Interpretar el mecanismo de liberación de los fármacos del sistema transportador.

Simulación con el programa Hex 8.0.0 del cisplatino dentro de MCM-41:
Energía de enlace = -103,36 unidades de energía.

CONCLUSIÓN

VENTAJAS DEL MODELADO MOLECULAR Y DOCKING:

1. Ahorro de tiempo en cálculos y resolución de ecuaciones
2. Observación de interacciones moleculares fco-receptor
3. Obtención de hipótesis

VENTAJAS DE LA ADMIN DE NANOPARTÍCULAS

- ↑ Especificidad por el lugar de acción
- ↓ Dosis ↓ Toxicidad
- Superar resistencias
- Control de la liberación - nanopuertas

↑ ESPERANZA DE VIDA Y ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO DE CÁNCER CON MORTALIDAD CERCANA AL 100%

BIBLIOGRAFÍA DESTACADA

- Doadrio A.L, Salinas A.J, Sánchez-Montero J.M, Vallet-Regí M. Drug Release from Ordered Mesoporous Silicas. *Current Pharmaceutical Design*. 2015; 21(42), 6189-6213.
Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery. *Adv. Mater*. 2012; 24: 1504-1534.
Slowing I.I, Vivero-Escoto J.L, Wu C.W, Lin Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and transfection carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008. 60: 1278-1288.

OBJETIVOS

Aunque la terapia con cisplatino da excelentes resultados, va a provocar daños en el individuo. Por lo tanto, tenemos que buscar soluciones. Una solución es el uso de nanopartículas.

En esta revisión bibliográfica estudiaremos:

- El modelado molecular y docking del cisplatino.
- Las nanopartículas: síntesis, funcionalización y selectividad por células tumorales, recorrido en el interior del organismo, proceso de liberación y mejoras en las nanopartículas.

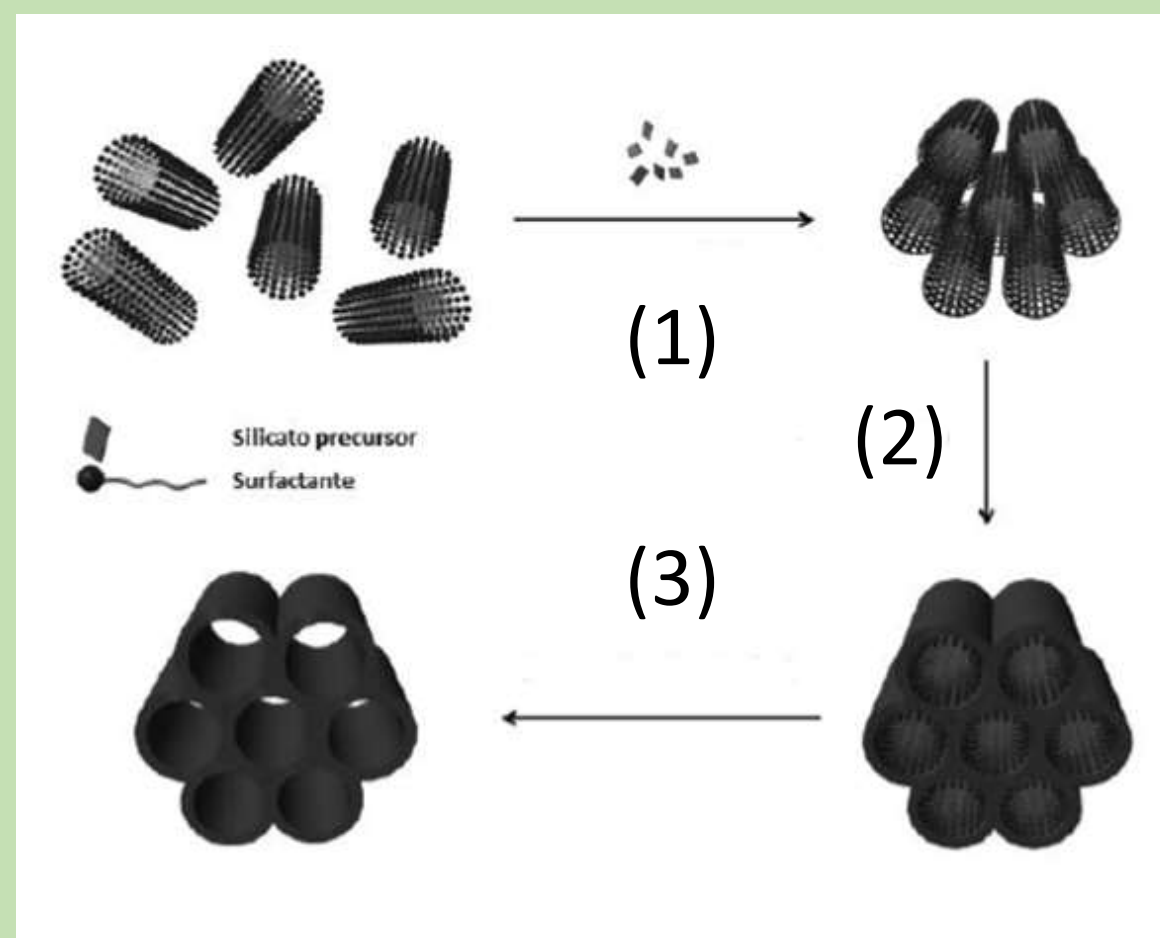
MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda de artículos científicos y tesis doctorales en Pubmed y Google Scholar.

Se han apoyado las evidencias encontradas con simulaciones llevadas a cabo con los programas Spartan '14 y Hex 8.0.0

NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE (MNP'S)

Tienen una matriz de sílice con poros de 2-50 nm de diámetro (mesoporosas), lo que les confiere una alta superficie específica y gran acceso al poro. Tienen dos dominios: interno y externo.



Para su síntesis se siguen los siguientes pasos: autoensamblaje (1), condensación (2) y eliminación del surfactante (3).

Hay 3 dominios donde puedo incorporar el p.a: superficie, parte interna del poro o matriz de sílice.

El tamaño, las propiedades en superficie y la forma de la nanopartícula también van a jugar un papel fundamental en la biocompatibilidad de esta dentro del organismo.

ORIENTACIÓN Y LIBERACIÓN DE MNP'S

Para evitar la eliminación de MNP'S por las células de Kupffer, se recubren con polietilenglicol (PEG).

La **orientación** a células tumorales puede ser:

Orientación pasiva: por la fisiopatología del tumor.

- El tumor crea nuevos vasos desorganizados (↑ permeabilidad)
- Microambientes diferentes a los de células no tumorales.

Orientación activa: modifco mi MNP'S añadiendo un ligando o anticuerpo específico.

- Receptor de folatos, de transferrina... sobrepresados en algunos tumores.
- Uso de lecitinas que se unen a oligosacáridos expresados solo en tejido tumoral.

La **liberación** sigue un modelo cinético no lineal, regido por la ecuación:

$$a = kT^{1/2}$$

1º Liberación rápida y exponencial del fármaco

2º A medida que pasa el tiempo la liberación se reduce y se vuelve constante.

