

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

NANOTECNOLOGÍA APLICADA AL REPOSICIONAMIENTO DE INHIBIDORES DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN HEDGEHOG

Ybarra, David

Alvira, Fernando Carlos (Dir.); Montanari, Jorge (Codir.)

Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

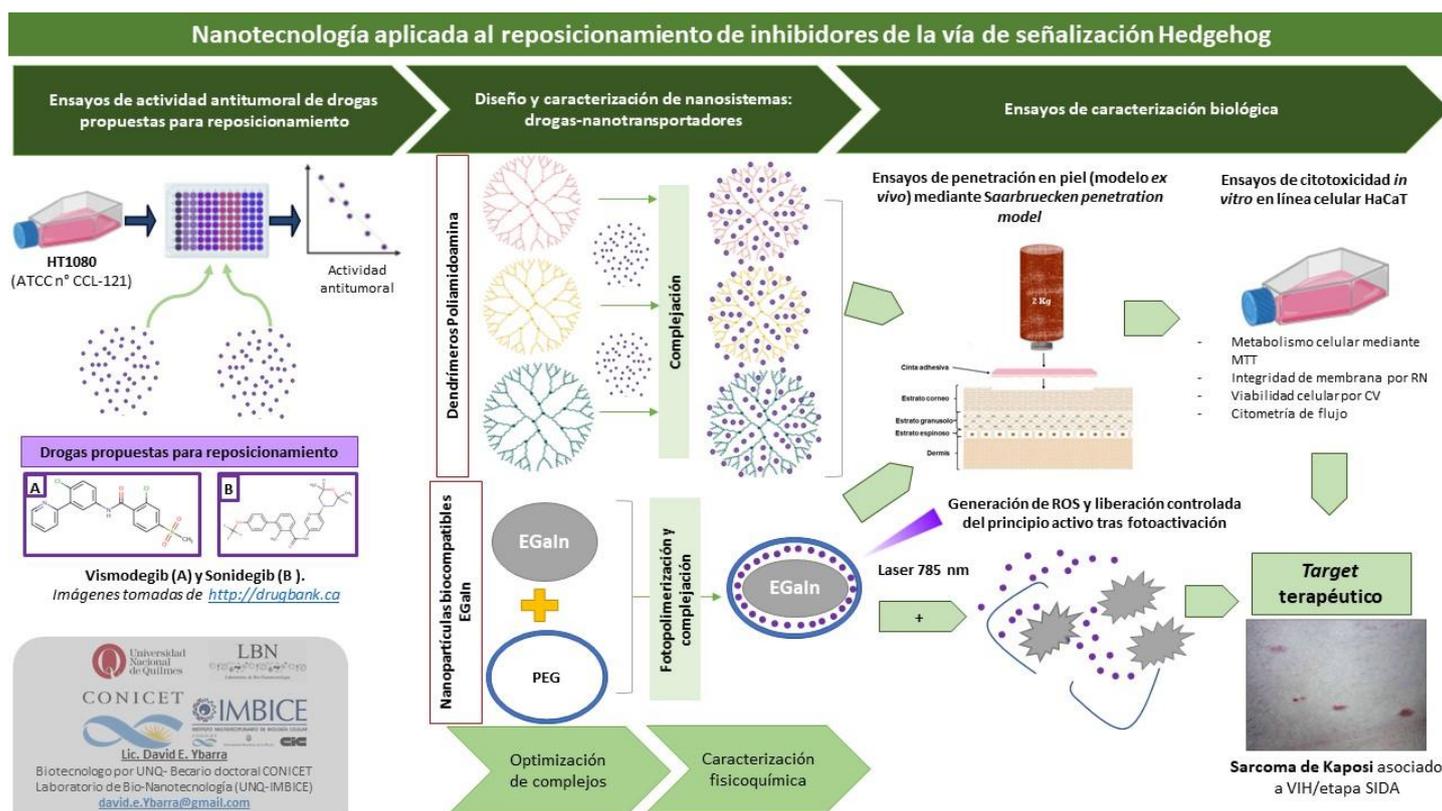
david.e.ybarra@gmail.com

PALABRAS CLAVE: Reposicionamiento de Drogas Oncológicas, Sarcoma de Kaposi, Nanomedicinas.

NANOTECHNOLOGY APPLIED TO THE REPOSITIONING OF INHIBITORS OF THE HEDGEHOG SIGNALING PATHWAY

KEYWORDS: Repositioning of Oncological Drugs, Kaposi's Sarcoma, Nanomedicines.

Resumen gráfico



Resumen

El objetivo general de este plan de trabajo será el reposicionamiento de los activos farmacéuticos Vismodegib (Vis) y Sonidegib (Sig) para ser utilizados en el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK). Estas drogas, que actúan como inhibidoras de la vía de señalización Hedgehog (Hh), aprobadas por la FDA durante esta década (2012 y 2015, respectivamente), han sido indicadas para el tratamiento del carcinoma basal (el tipo más frecuente de cáncer de piel). Si bien se ha reportado el interés por probar su eficacia contra otros tipos de neoplasias, hasta la actualidad no se registra en la literatura ningún reporte del uso de estas drogas para tratar el SK. Lo que motiva este reposicionamiento es que las células de SK presentan activa la vía de señalización Hh y, por lo tanto, serían un blanco susceptible de la acción de estos fármacos reposicionados. Conjuntamente con este hecho y en vías al reposicionamiento, los activos propuestos presentan severos efectos secundarios tras la administración oral en forma libre que constituye los tratamientos actuales. Por este motivo, se buscará emplear las herramientas y métodos de la nanotecnología farmacéutica para disminuir estos efectos secundarios. Para ello, se procederá a encapsular ambos activos en dendrímeros PAMAM generación 4.0, con distintos grupos superficiales (amino e hidroxilo terminales), 4.5 (carboxi terminales) como así también dendrímeros PAMAM generación 4.0 conjugados con otros ligandos que favorezcan su direccionamiento (PEG,

ácido fólico u otro). Se buscará desarrollar formulaciones para ser empleadas por vía oral o intravenosa. Vale aclarar que, si bien en la literatura está ampliamente reportada la toxicidad de los dendrímeros sin modificaciones superficiales, en nuestro laboratorio hemos obtenido resultados previos de encapsulamiento de Vis que emplean concentraciones bajas de dendrímeros (12 μM , esperablemente atóxicas) aumentando la solubilidad de Vis.

Como segundo objetivo secundario, este plan de trabajo propone realizar formulaciones idénticas a las descritas anteriormente para ser empleadas por vía tópica. Adicionalmente, se encapsularán las drogas mencionadas en un compuesto conjugado de lípidos biocompatibles y nanopartículas eutécticas galio-indio (EGaIn). Este complejo tiene la particularidad de ser un nanotransportador recientemente introducido en la comunidad académica y que presenta efecto fototérmico. Es decir, que al ser irradiado con un láser de 785 nm aumenta su temperatura, genera especies reactivas del oxígeno, y se descompone liberando en las inmediaciones del tumor el activo antitumoral. La totalidad de las formulaciones mencionadas serán sometidas a pruebas *in vitro* en distintas líneas celulares, y *ex vivo* para evaluar penetración cutánea.

Multimedia

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/116018>