

# Macromoléculas para encapsular fármacos

SE LLAMAN DENDRÍMEROS. PODRÍAN TRANSPORTAR ANTICANCERÍGENOS Y LIBERARLOS CON MÁS EFICACIA EN EL ORGANISMO

Miembros del Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM), encabezados por la doctora Patricia Guadarrama Acosta, diseñan una nueva clase de macromoléculas llamadas dendrímeros, para encapsular y transportar fármacos anticancerígenos, y así llegar al sitio de acción con más eficacia.

También desarrollan un nanoreactor dendrímérico para optimizar procesos catalíticos, así como una antena molecular para absorber y concentrar energía solar.

Por su semejanza con la copa y las raíces de los árboles, con las dendritas de las neuronas, con los relámpagos de las tormentas eléctricas, con el patrón fractal de los epicentros de los temblores..., los dendrímeros (del griego *dendron*, "árbol") son conocidos también como árboles moleculares, polímeros en cascada, *starburst* o coliflores.

"Son polímeros que no existen en la naturaleza, pero que la imitan", dice Guadarrama Acosta.

## Cavidades

Estas esferas moleculares cuentan con cavidades para encapsular diversas cosas, entre ellas fármacos; y con muchos puntos en la periferia, que eventualmente se pueden aprovechar en otras aplicaciones farmacológicas. De ahí que Guadarrama Acosta explore esos dos escenarios para el acarreamiento de fármacos.

Los anticancerígenos, al igual que otros fármacos, son moléculas de poca solubilidad, lo que impide que lleguen en la dosis adecuada al punto de acción. Asimismo, hay fármacos que resultan tóxicos para ciertas células: se administran para curar cierto tipo de cáncer, pero causan cáncer gastrointestinal o de hígado. A esto se debe agregar el hecho de que los anticancerígenos son muy caros: cinco miligramos cuestan 2 mil 63 mil pesos.

Tomando en cuenta todo esto, la experta diseñó un prototipo de dendrímero que permite pegar en la periferia varias moléculas de un anticancerígeno, aumentando su solubilidad y haciendo más específica su liberación.

Este prototipo también posee cavidades que eventualmente podrían servir para encapsular al fármaco, en cuyo caso aplicaría la idea de que, cuando llegue al sitio de acción, el dendrímero se relajara para permitir la salida de aquél, guiado por simple afinidad con las paredes celulares de la célula enferma.

Además de las cavidades para el encapsulamiento del fármaco, este prototipo tiene moléculas anzueto de ácido fólico, intercaladas con moléculas de metotrexato, que es un anticancerígeno, así como moléculas de glucosa en la periferia que hacen que aquél sea más atractivo para la célula cancerosa.

"Le agregamos ácido fólico y glucosa —explica la investigadora— porque, para dividirse más rápidamente que las células sanas, las células cancerosas se valen de esos dos nutrientes."

Una estrategia para matar células cancerosas (las cuales son "muy tragadas": se comen a toda velocidad todo lo que encuentran a su paso) consiste en engañarlas y administrarles un fármaco similar al ácido fólico pero no ácido fólico real; así, al comerse este nutriente anzueto, se inhibe la mitosis (división celular).

"Con nuestro prototipo de dendrímero pretendemos que 'toda la bolita', con el fármaco anticancerígeno, llegue a la célula cancerosa que fue atraída por los nutrientes anzuetos", apunta Guadarrama Acosta.

El prototipo de dendrímero está diseñado, igualmente, para que se hidrolice con facilidad y a las células cancerígenas no les cueste trabajo romper sus enlaces covalentes (los cuales se vuelven lábiles, muy suaves), y tomar, entre otras cosas, el fármaco anticancerígeno.

## Polímero hiperramificado

Los investigadores ya están tratando de pegar, en el prototipo del dendrímero que diseñaron, el ácido fólico, el metotrexato y la glucosa, para tener su periferia funcionalizada.

Sin embargo, debido a que es muy difícil sintetizar dendrímeros (son macromoléculas perfectas), preparan, como alternativa, un polímero hiperramificado. Ya han diseñado un prototipo de éste, con el cual pretenden hacer nanocápsulas anfífilas de alrededor de 100-150 nanómetros.

La naturaleza anfífila de

estas nanocápsulas se refiere a que tendrían el doble comportamiento: hidrofílico e hidrofóbico; es decir, podrían solubilizar tanto en medios acuosos (agua) como no acuosos (etanol, cloroformo, etcétera).

De esta manera, el prototipo de polímero hiperramificado tendrá en la periferia grupos afines al agua, pero en el interior será más bien hidrofóbico (ahí albergará al fármaco, hidrofóbico también). Así, al entrar en un medio fisiológico, se moverá "muy feliz" por la afinidad de su superficie

con el agua; sin embargo, cuando se encuentre con la pared celular (de naturaleza hidrofóbica) de la célula cancerígena, el fármaco podría ser liberado también por pura afinidad.

"El polímero hiperramificado es más fácil y barato de preparar (100 mililitros del monómero que se utiliza, el glicidol, cuestan menos de 100 pesos) y, por lo tanto, menos sofisticado, pero ahora quere-

mos ver si funciona igual que el dendrímero, cuyo costo es seis veces más alto y cuya purificación resulta mucho más complicada."

Una vez sintetizados el dendrímero y el polímero hiperramificado, los investigadores universitarios esperan hacer pruebas en un sistema enfermo, en colaboración con miembros de la Facultad de Química.



## CONTRA EL CÁNCER

A los dendrímeros se les conoce también como árboles moleculares o coliflores

■ Ésta es una célula de sangre humana, la cual mide cerca de 10 mil nanómetros



■ Éste es el tamaño de un dendrímero, el cual mide de 100 a 150 nanómetros

Las cavidades de los dendrímeros sirven para encapsular un fármaco anticancerígeno

Los dendrímeros son introducidos en el cuerpo mediante una inyección



Después localizan las células cancerosas, se fijan a ellas y las atacan, lanzándoles el fármaco dentro



PROPIEDADES POCO CONVENCIONALES DE UN DENDRÍMERO



- Alta solubilidad
- Baja viscosidad
- Presencia de cavidades "modulables"

### Más de 50 familias

Hoy en día existen más de 50 familias de dendrímeros, cada una con propiedades únicas, relacionadas con su uniformidad molecular, su superficie multifuncional y la presencia de cavidades internas.



### Nanoreactor dendrímérico

Guadarrama Acosta y sus colaboradores también han sintetizado un dendrímero para encapsular metales de transición (rutenio, paladio, platino, rodio...), los cuales se utilizan recurrentemente en catálisis selectiva.

En el caso de catálisis reactiva, los investigadores universitarios quieren aprovechar la arquitectura de los dendrímeros para construir un nanoreactor, poniendo unidades catalíticas en toda la periferia esférica del mismo.

"Así, al multiplicarse en cada punto la reacción catalizada —señala Patricia Guadarrama Acosta—, se podría optimizar muchísimo cualquier proceso de catálisis, como la hidrogenación de moléculas orgánicas para obtener algunos productos que se utilizan como materias primas en las industrias farmacéutica, petroquímica y alimentaria."

### Diagnósticos in vitro

En la actualidad, únicamente se comercializan dos o tres dendrímeros, cuya preparación ya se ha logrado sistematizar. El más conocido de todos ellos es el llamado PAMAM, usado en diagnósticos in vitro.

### Como legos

Los dendrímeros fueron sintetizados por primera vez en 1979 por el estadounidense Donald Tomalia, entonces investigador senior de The Dow Chemical Company. Son macromoléculas globulares, muy

### Para pruebas cardiacas

Un nuevo método para pruebas cardiacas, que mezcla dendrímeros con proteínas presentes en una muestra de sangre, reduce la espera de resultados a 8 minutos, contra los 40 del método convencional.

### Reactivo de transfección

El Superfect, un reactivo de transfección comercial integrado en buena medida por dendrímeros activados, puede transportar cantidades más grandes de material genético que los virus modificados para terapia génica.

### Reactivo de transfección

El Superfect, un reactivo de transfección comercial integrado en buena medida por dendrímeros activados, puede transportar cantidades más grandes de material genético que los virus modificados para terapia génica.

### Como legos

Los dendrímeros fueron sintetizados por primera vez en 1979 por el estadounidense Donald Tomalia, entonces investigador senior de The Dow Chemical Company. Son macromoléculas globulares, muy

### Patricia Guadarrama Acosta



Química teórica y orgánica por la UNAM. En 1993 ganó el primer lugar en el séptimo Premio Anual de Servicio Social Universitario *Gustavo Baz*, en el área tecnológica de polímeros funcionales; y en 2000, la Medalla *Alfonso Caso* por la mejor tesis doctoral de esa casa de estudios.

Cursó un año de posdoctorado en Estados Unidos. Fue discípula de uno de los padres de los dendrímeros, George Newkome, en la Universidad del Sur de Florida. Es investigadora del Laboratorio de Síntesis de Polímeros Funcionales, del IIM. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores.

Más información:  
Correo electrónico: patricia-gua@correo.unam.mx