
**NANOTRANSPORTADORES DE AGENTES TERAPÉUTICOS PARA
TRATAMIENTO DE CÁNCER COLORRECTAL: DISEÑO RACIONAL DE
NANOPARTÍCULAS PARA LA ENCAPSULACIÓN, TRANSPORTE Y
LIBERACIÓN DE FÁRMACOS**

**MATÍAS IGNACIO ROJAS TAPIA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR), se ubica como el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres y el tercero en hombres. Actualmente, el tratamiento de esta afección se enfoca en el uso de agentes citotóxicos que inhiben la proliferación de células cancerígenas; sin embargo, su acción también afecta a las células sanas debido a su baja especificidad. En los últimos años, se han descrito diversos tratamientos basados en sistemas de administración de fármacos mediante nanopartículas poliméricas, debido a su alta biocompatibilidad, su adecuada utilidad para la encapsulación de fármacos tanto hidrófobos como hidrofílicos y debido a que se encuentran aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Por otra parte, se ha descrito que la adición de polietilenglicol (PEG) otorga una mejora en la capacidad de transporte de fármacos. A la fecha, no existe amplia evidencia científica que estudie los procesos de liberación de agentes quimioterapéuticos, considerando características conformacionales y químicas de nanotransportadores poliméricos, desde el punto de vista de la química computacional. En el presente proyecto estudiamos mediante técnicas avanzadas de dinámica molecular, modelado computacional y cálculos de fuerza, los factores que afectan el proceso de liberación de fármacos a través de sistemas nanopoliméricos PLA/PLGA: DSPE-PEG2000 conjugados con terminales COO⁻, NH₂ y OCH₃. Logrando así, comprender que la naturaleza del núcleo de las nanosuperficies jugaría un papel fundamental en la liberación de los fármacos de estudio, donde en nanopartículas con centro basado en PLGA se presentaría una mayor afinidad por las drogas en comparación a sistemas con núcleo basado en PLA. Por otra parte, se encontraron indicios de que la agregación de terminales NH₂ y OCH₃ generarían sistemas más compactos en comparación a los que presentan COO⁻, lo que podría incidir en la cinética de liberación. El entendimiento

de los factores estructurales y energéticos que dominan la interacción y liberación de fármacos anticancerígenos desde nanotransportadores, proporciona información que permite mejorar el diseño racional de nanopartículas poliméricas inteligentes en el transporte y liberación de fármacos contra el cáncer colorrectal.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the second most frequent type of cancer in women and the third in men. Currently, the treatment of this condition is focused on the use of cytotoxic agents that inhibit the proliferation of cancer cells. However, at the same time, they induce cell death in healthy tissue due to their lack of specificity. In recent years, several treatments based on drug delivery systems using polymeric nanoparticles have been described, due to their high biocompatibility, their usefulness for the encapsulation of hydrophobic and hydrophilic drugs, and because they are approved by the Food and Drug Administration (FDA). On the other hand, it has been described that the addition of polyethylene glycol (PEG) improves drug transport capacity. To date, not many works analyze the release processes of chemotherapeutic agents, considering conformational and chemical characteristics of polymeric nanotransporters, from the point of view of computational chemistry. Therefore, in the present project, we studied employing advanced molecular dynamics techniques, computational modeling, and force calculations, the factors that affect the drug release process through PLA/PLGA: DSPE-PEG2000 nano-polymeric systems conjugated with COO⁻, NH₂, and OCH₃ terminals. Thus, understanding that the nature of the core of the nanosurfaces would play a fundamental role in the release of the drugs under study, where nanoparticles with PLGA-based core would present a higher affinity for drugs compared to systems with PLA-based core. On the other hand, there were indications that the aggregation of NH₂ and OCH₃ terminals would generate more compact systems compared to those with COO⁻, which could affect the release kinetics. The understanding of the structural and energetic factors that dominate the interaction and release of anticancer drugs from nanocarriers provides information to improve the rational design of Smart polymeric nanoparticles in the transport and release of drugs against colorectal cancer.