

VIRUS COMO NANOVEHÍCULOS DE MOLÉCULAS ANTICANCERÍGENAS
HIDRÓFOBAS

Elizabeth Loredó-García, Rubén D Cadena-Nava. Departamento de Bionanotecnología, Centro de Nanociencias y Nanotecnología – UNAM / Centro de Investigación Científica y Educación Superior de Ensenada Baja California. Ensenada, Baja California, 22860, elyloredo@ens.cyn.unam.mx.

Palabras clave: nanovehículos, cáncer de mama, virus del mosaico del bromo

Introducción. El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad en las mujeres, las terapias más utilizadas incluyen la endocrina y la quimioterapia, no obstante, la eficiencia de algunos fármacos está comprometida debido a su alta hidrofobicidad e inestabilidad en ambiente fisiológico (1). La nanomedicina ofrece una alternativa para mejorar la actividad de los fármacos a través del uso de vehículos biocompatibles (2). En este trabajo se muestra el uso de nanopartículas virales (VNPs) del virus del mosaico del bromo (BMV) como nanovehículos de los fármacos hidrofóbicos camptotecina (CPT) y N-desmetiltamoxifeno (NDMT), también se evaluó su actividad en cultivo celular y en un modelo murino.

Metodología. Se realizó un estudio *in silico* de docking molecular utilizando el software AutodockVina® entre los fármacos y el BMV (3). Se sintetizaron VNPs de BMV-CPT y BMV-NDMT, mediante incubación y ultrafiltración, se caracterizaron utilizando DLS, TEM, fluorimetría y HPLC (4). Se evaluó la internalización y citotoxicidad de los virus y las VNPs en las líneas celulares MDA-MB-231 y 4T1 mediante microscopía confocal y el ensayo MTT. Finalmente, se indujeron tumores 4T1 en ratones Balb/C y se evaluó la actividad anticancerígena de las VNPs (5).

Resultados. Del trabajo *in silico* se encontró que los fármacos CPT y NDMT se acoplan a las proteínas de BMV y CCMV gracias a interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno (Fig.1 A y B, Tabla 1).

Tabla 1. Moléculas de CPT y NDMT acopladas al BMV.

VNPs	Moléculas acopladas / virión		Liberación 24 h, pH 7 (%)
	Experimental	<i>In silico</i> (kCal/mol)	
BMV-CPT	2,060 ± 81	1980 (-7.3 a -5.2)	63.70 ± 2.71 %
BMV-NDMT	2,002 ± 63	1800 (-5.6 a -4.3)	-

Se obtuvieron VNPs con tamaños cercanos a los 30 nm (Fig.1 C). Los ensayos *in vitro* indicaron que las VNPs se internalizan en el citosol y el núcleo (Fig. 1 E), se determinó que el BMV y el CCMV son biocompatibles (Fig.1 F y G). Las VNPs exhiben mejores resultados de citotoxicidad *in vitro* en comparación con los fármacos libres. Los resultados *in vivo* indicaron que el BMV

inhibe 19% el crecimiento tumoral, el BMV-CPT inhibe 23%. (2.5 µg), el BMV-NDMT inhibe 44% (2.5 µg). El NDMT y el BMV-NDMT disminuyen la metástasis en pulmones alrededor de 72.16% (Fig. 1 H-J).

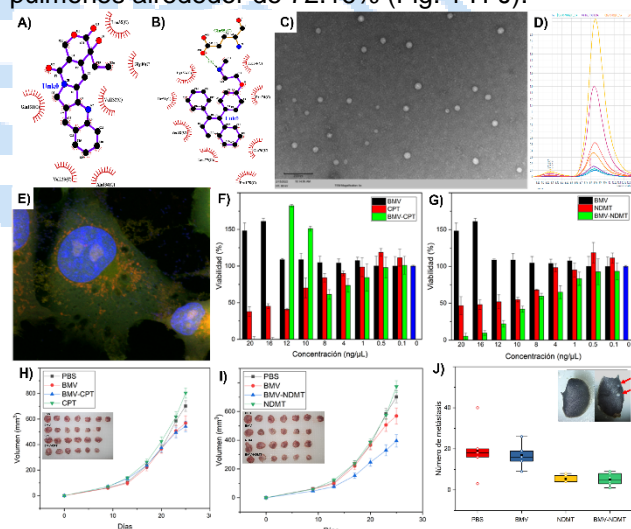


Fig. 1. A) y B) Interacciones entre BMV y CPT/NDMT (LigPlot®). C) Microfotografía TEM de BMV-CPT. D) Cromatograma de CPT. E) Colocalización del citosol (verde, GFP), núcleo (azul, DAPI) y VNPs (naranja, NanoOrange). F) y G) Citotoxicidad del BMV-CPT y BMV-NDMT. H) e I) Volumen de los tumores tratados con BMV-CPT y BMV-NDMT. J) Número de metástasis pulmonar.

Conclusiones. Las VNPs cargadas con NDMT y CPT mejoran la actividad de los fármacos *in vitro* en células MDA-MB-231 y 4T1 e *in vivo* en ratones Balb/c.

Agradecimiento. Proyecto PAPIIT-IT101822.

Bibliografía.

- Vargas, R. F., López, H. E., Sierra, J. Z. y Guzmán, N. A. (2021). *rev.colomb.cancerol.*, Vol. 25(2), 65-78.
- Y. H., Cai, H. y Steinmetz, N. F. (2020). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 156. 214–235.
- Xie, A., Tsvetkova, I., Liu, Y., Ye, X., Hewavitharanage, P., Dragnea, B. y Cadena-Nava, RD (2021). *Bioconjug. Chem.*, Vol. 32 (11), 2366-2376.
- Nuñez-Rivera, A., Fournier, P. G. J., Arellano, D. L., Rodríguez-Hernandez, A. G., Vazquez-Duhalt, R. y Cadena-Nava, R. D. (2020). *Beilstein J. Nanotechnol.*, Beilstein Institut, Vol.11, 372–382.
- Bagheri, S. M., Abdian-Asl, A., Moghadam, M. T., Yadegari, M., Mirjalili, A., Zare-Mohazabieh, F. y Momeni, H. (2017). *J-AIM*, Vol. 8(3): 152-158.