

Elaboración de nanofibras de biopolímeros basadas en quitosano como sistema de liberación de fármacos antineoplásicos en un modelo *in vitro* de glioblastoma

Pedro Valentín Badía^a, Rocío Díaz-Puertas^a, Enrique Rodríguez-Cañas^a, Marta Fernández-Oliver^a, Miguel Rodríguez^a, María Antón^a, María del Pilar García^a, Alberto Falcó^a, Ricardo Mallavia^a

^a Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche of Research, (IDiBE), Universidad Miguel Hernández (UMH), Elche, España

Introducción

Los tumores localizados en cerebro y sistema nervioso central tienen una alta tasa de mortalidad. Entre estos, el glioblastoma es de los mas agresivo y difíciles de tratar. Los tratamientos actuales se basan en procesos de remoción quirúrgica del tumor y un posterior tratamiento con fármacos antineoplásicos, como la temozolamida o la carmustina. Sin embargo, el sistema de liberación de estos antineoplásicos es muy general y en dosis no controladas, lo que resulta en efectos secundarios como la muerte de células sanas¹. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos sistemas de entrega de fármacos antineoplásicos es de suma importancia.

Entre las nuevas estrategias para mejorar los sistemas de liberación de fármacos se encuentran los nanomateriales, que poseen propiedades específicas². Las nanofibras son nanomateriales que permiten que haya una mayor biodisponibilidad de los fármacos y una regulación en su liberación³. Al fabricar nanofibras con polímeros biocompatibles como el quitosano, que posee propiedades inmunoestimulantes, antibacterianas, no es tóxico y es biodegradable, se puede establecer un sistema eficiente de liberación de fármacos⁴.

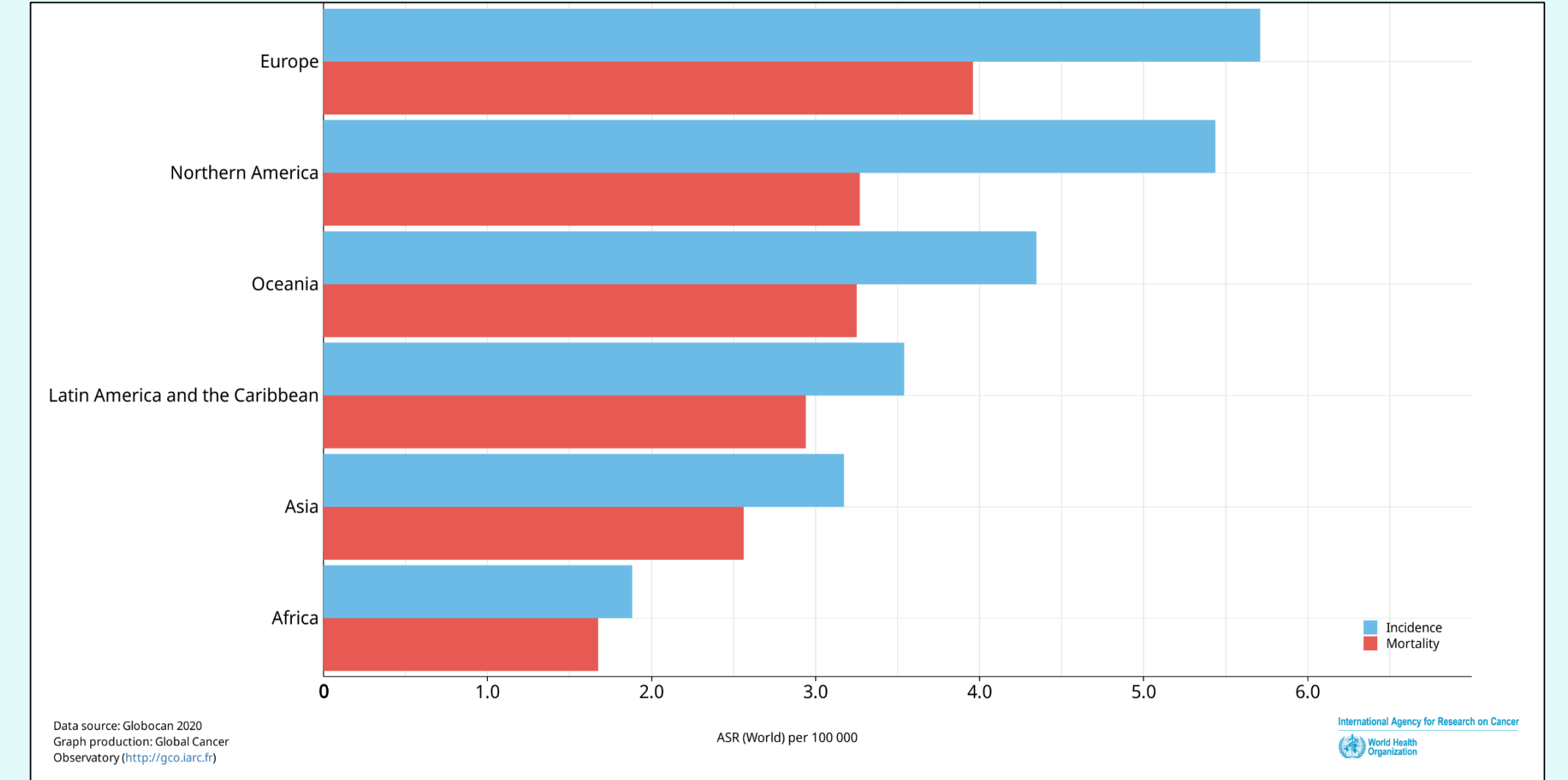


Fig. 1. Gráfico de incidencias y mortalidad de cáncer en cerebro y sistema nervioso central a nivel mundial, en ambos sexos y en edades de 0 a 85+ años⁵.

Objetivo

El objetivo es la determinación de la eficiencia de la encapsulación, solubilidad y estabilidad de nanofibras de biopolímeros basadas en quitosano como sistema de liberación de fármacos antineoplásicos en un modelo *in vitro* de glioblastoma.

Metodología propuesta

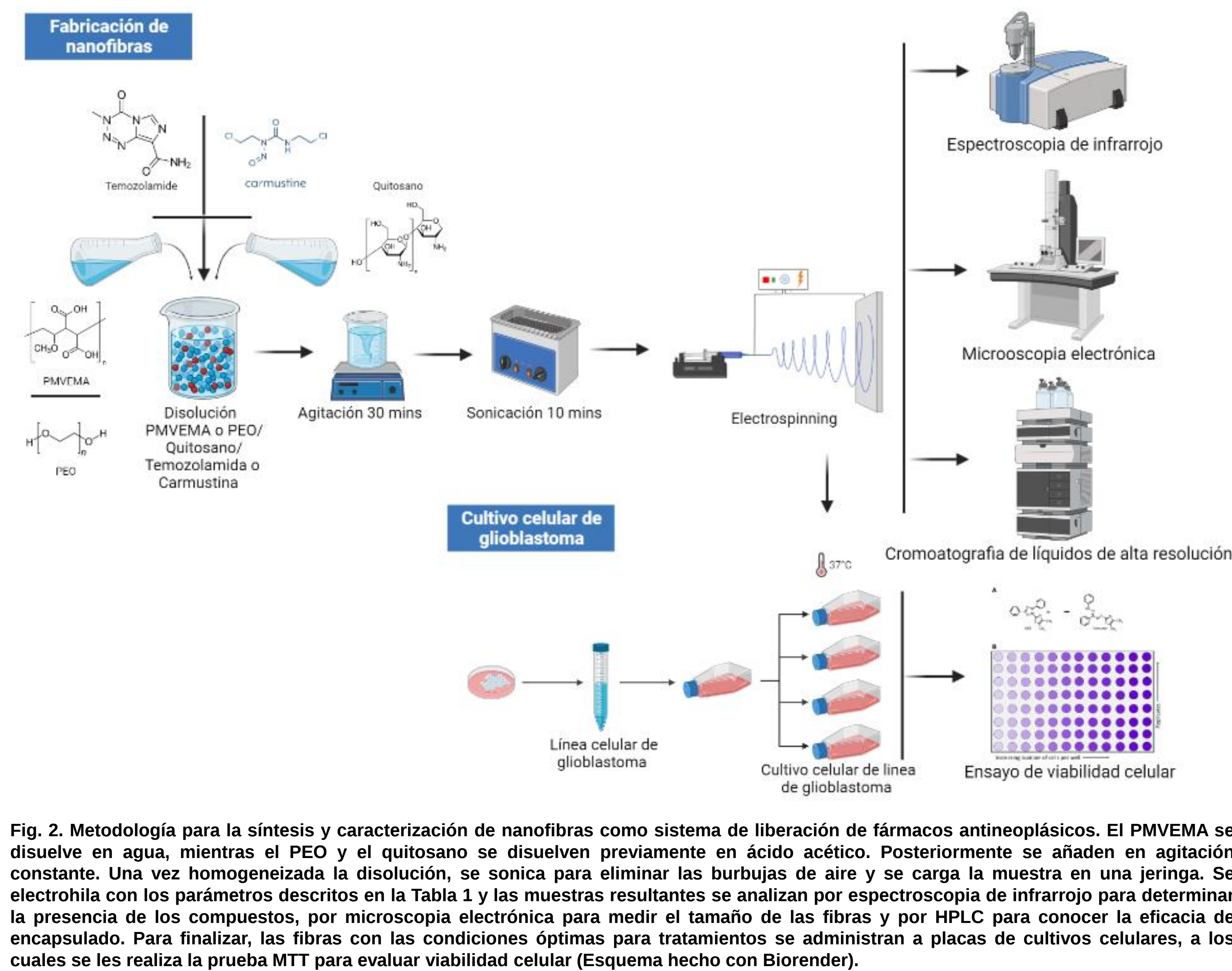


Fig. 2. Metodología para la síntesis y caracterización de nanofibras como sistema de liberación de fármacos antineoplásicos. El PMVEMA se disuelve en agua, mientras el PEO y el quitosano se disuelven previamente en ácido acético. Posteriormente se añaden en agitación constante. Una vez homogeneizada la disolución, se sonica para eliminar las burbujas de aire y se carga la muestra en una jeringa. Se electrohila con los parámetros descritos en la Tabla 1 y las muestras resultantes se analizan por espectroscopia de infrarrojo para determinar la presencia de los compuestos, por microscopia electrónica para medir el tamaño de las fibras y por HPLC para conocer la eficacia de encapsulado. Para finalizar, las fibras con las condiciones óptimas para tratamientos se administran a placas de cultivos celulares, a los cuales se les realiza la prueba MTT para evaluar viabilidad celular (Esquema hecho con Biorender).

Resultados preliminares

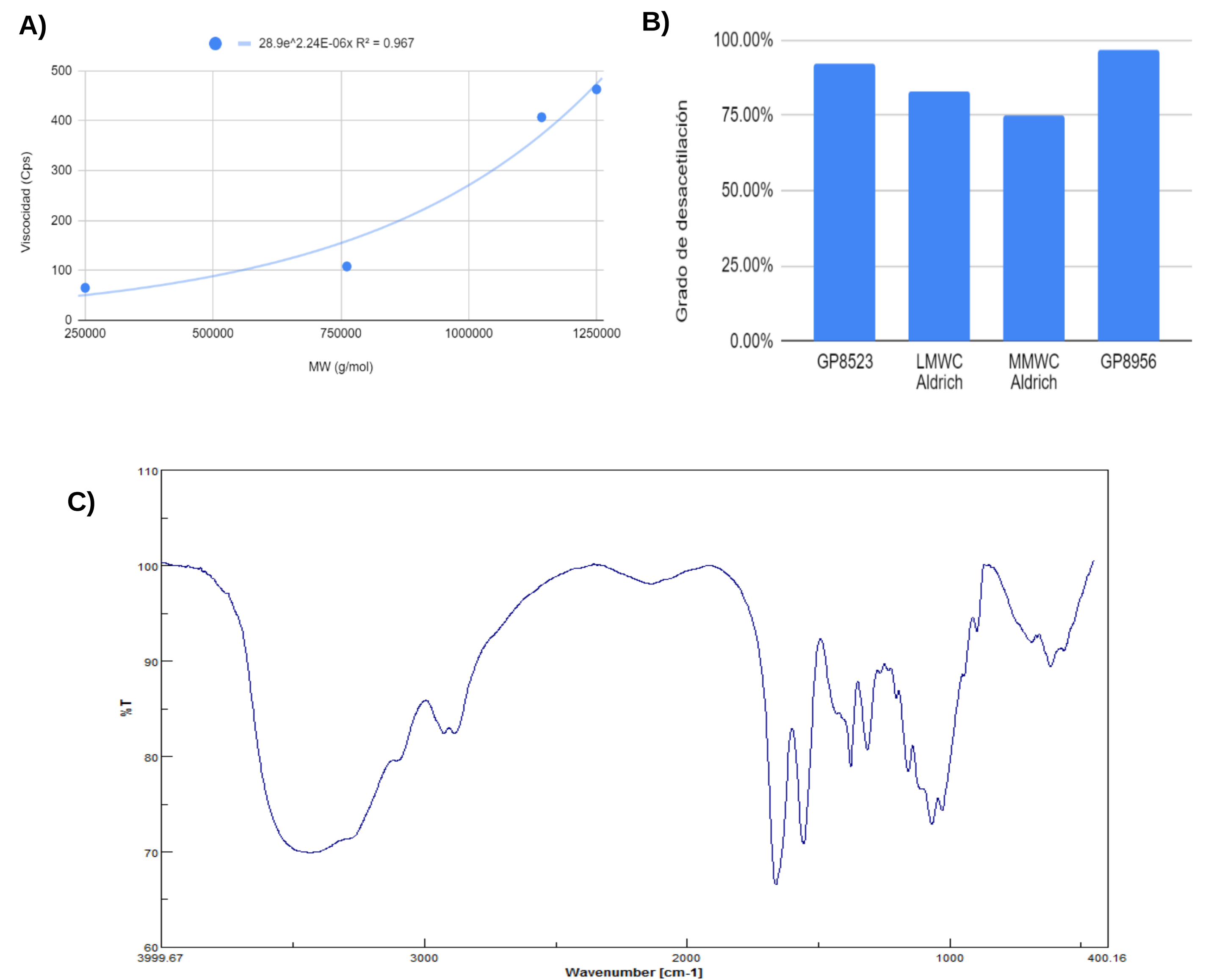


Figura 3. A) Gráfica peso molecular (g/mol) / viscosidad (Cps) de los quitosanos usados. B) Gráfica del grado de desacetilación de los quitosanos usados. C) Espectro infrarrojo de quitosano LMWC (Ald) realizado por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), empleando una pastilla de KBr.

Agradecimientos

A las fuentes financiadoras PID2021-1232530B-C21 y GV/FEDER "Una forma de hacer Europa".

Bibliografía

- van Solinge, T. S., et al. *Nature Reviews Neurology*, 18(4), 221-236.
- Anderson, A. R., et al. *Advanced materials interfaces*, 7(20), 2001055.
- Taskin, M. B., et al. *Chemical Reviews*, 121(18), 11194-11237.
- Mengistu Lemma, S., et al. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1790.
- World Health Organization (2020) Global Cancer Observatory. Recuperado el 07 de noviembre del 2022, de la página: <https://gco.iarc.fr/>

Tabla 1. Condiciones de electrohilado y aspecto de las nanofibras resultantes.

Lote #	Disolución Stock (g)		Disolución final (g)/10g			Condiciones Exp.			Resultados/observaciones
	CS	AA	CS	AA	PMVEMA c	V (kV)	D(cm)	R(ml/h)	
1	0,225 (L)	4,0	0,0563	1,0	1,0	20	12	0,25	Se ven algunas gotas de disolvente en el electrohilado. Fibras homogéneas
								0,15	Se ven algunas gotas de disolvente en el electrohilado. Fibras homogéneas, con pocos defectos.
								0,25	Las fibras son homogéneas, pero la muestra tiene burbujas
2	0,075 (M)	4,0	0,0188	1,0	1,0	20	12	0,15	Las fibras tienen beads, cintas, engrosamientos y burbujas
								0,10	Fibras heterogéneas y muchos defectos (beads, cintas y engrosamientos)
								0,10	Fibras heterogéneas y muchos defectos (beads, cintas y engrosamientos)
3	0,10 (GP8956)	4,0	0,025	1,0	1,0	20	12	0,25	Fibras homogéneas y burbujas
							16	10	Fibras homogéneas y burbujas
							12	19	Fibras homogéneas y burbujas
	0,15 (GP8523)	4,0	0,0375	1,0	1,0	12	17	0,20	Fibras homogéneas
							12	15	Fibras heterogéneas y electrohiló poco, empezó a aumentar la viscosidad de la solución en menos de 2h posterior a su preparación

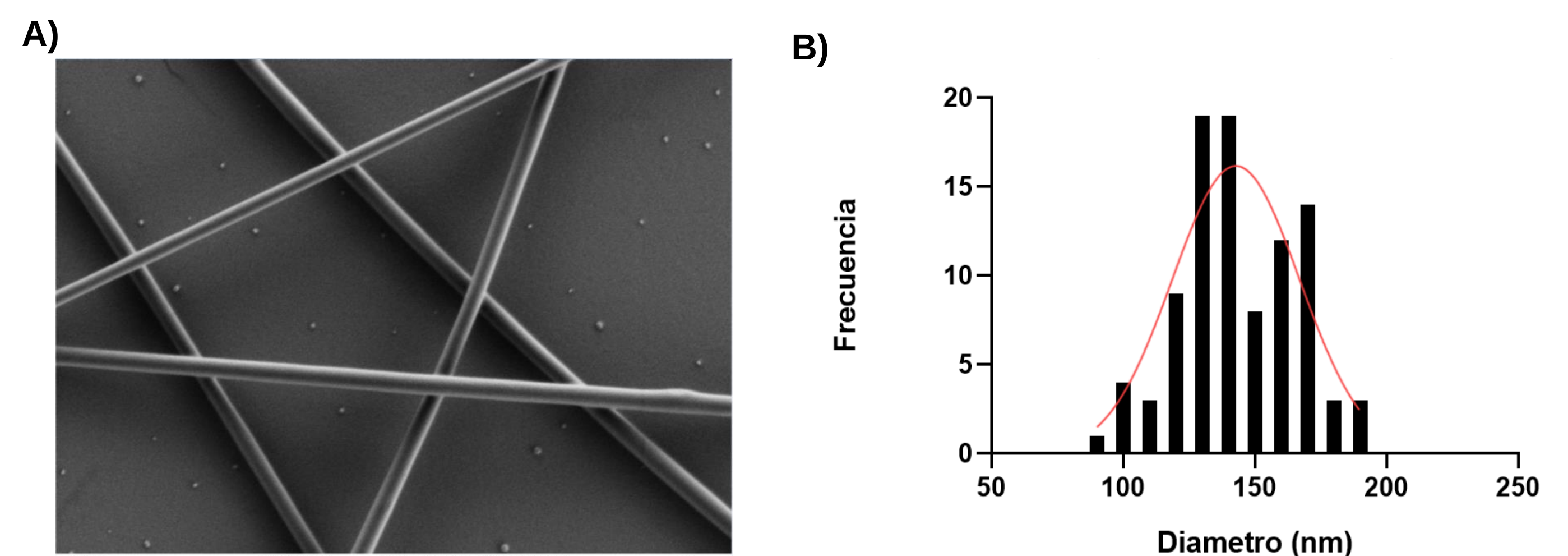


Figura 4. A) Nanofibras Lote #1: 0,56 % (p/p) LMWC (Aldrich), PMVEMA-Ac 10% (p/p), ácido acético (AA) 10% (p/p) vistas en microscopio electrónico de barrido (escala 500nm). B) Histograma de los diámetros de nanofibras fabricadas con el Lote #1.