

## Índice

Resumen .....	1
Abreviaturas.....	3
Introducción.....	6
Cáncer .....	7
Ilimitado potencial replicativo.....	7
Melanoma .....	8
Clasificación .....	9
Ciclo celular en células de melanoma.....	10
Modulación del ciclo celular del melanocito por radiación UV .....	12
Desregulación del ciclo celular .....	12
Angiogénesis .....	14
Vasculatura tumoral .....	15
Angiogénesis y Melanoma .....	15
Nanotecnología y nanovehículos.....	16
Generalidades de Liposomas .....	17
Clasificación de liposomas según unilamellaridad .....	18
Formación de liposomas .....	19
Clasificación de liposomas liposomas .....	22
Liposomas convencionales .....	22
Liposomas de circulación prolongada (Stealth liposomes).....	22
Liposomas catiónicos .....	23
Inmunoliposomas .....	23
Inmunoliposomas .....	23
Efecto EPR .....	24
Comportamiento <i>in vivo</i> de las nanopartículas .....	25
Radiofármacos .....	27
Radiofármacos de <sup>99m</sup> Tc.....	29
Propiedades del Tecnecio .....	30

Diagnóstico y Centellografía .....	31
Ventajas de la centellografía frente a otros métodos no invasivos .....	34
Objetivo General.....	36
Bibliografía.....	37
Capítulo 1. DTPA-Liposomas y sus análogos estéricamente estabilizados marcados con $^{99m}\text{Tc}$ .....	43
Introducción.....	45
Obtención de DTPA-Liposomas y sus análogos estéricamente estabilizados marcados con $^{99m}\text{Tc}$ .....	45
Materiales y métodos.....	48
Preparación de los liposomas.....	48
Caracterización de los liposomas.....	48
Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	48
Distribución de tamaño .....	48
Cuantificación de fosfolípidos totales.....	49
Radiomarcado de DTPA-liposomas, DTPA-PEG-liposomas.....	50
Estudios de Transquelación .....	50
Modelo Animal .....	51
Estudios de Biodistribución .....	51
Estudios de bloqueo del sistema Reticuloendotelial.....	52
Estudio de metabolización liposomal .....	52
Centellografía.....	53
Resultados.....	54
Caracterización de los liposomas .....	54
Marcado de los liposomas.....	55
Estabilidad in vitro .....	56
Estudios de Biodistribución .....	57
Bloqueo del sistema retículo endotelial .....	59
Metabolización .....	61
Imagen centellográfica.....	62
Discusión .....	63
Bibliografía.....	66
Capítulo 2. HYNIC-Liposomas y sus análogos estéricamente estabilizados marcados con $^{99m}\text{Tc}$ .....	69

Introducción.....	70
Desarrollo experimental.....	77
Síntesis Orgánica .....	77
Generalidades .....	77
Síntesis de Estearilamida-HYNIC-hidrazona .....	78
Preparación de los liposomas.....	80
Marcado de los liposomas con <sup>99m</sup> Tc.....	80
Solución Sn/tricina.....	80
Estabilidad in vitro.....	82
Estudios de biodistribución y centellografía.....	82
Estudio de variación en la biodistribución dependiente de la dosis.....	83
Resultados.....	84
Síntesis de Estearilamida-HYNIC-hidrazona .....	84
Caracterización de liposomas .....	90
Relación de Tricina/ SnF2 .....	90
Controles de estabilidad .....	91
Estudio de estabilidad .....	92
Estudios de biodistribución.....	93
Estudio de variación de la biodistribución dependiendo de la dosis .....	94
Estudio de biodistribución en ratones portadores de Melanoma .....	98
Estudios centellográficos .....	101
Discusión .....	103
Bibliografía.....	107
Capítulo 3. DTPA-Arqueosomas marcados con <sup>99m</sup> Tc .....	111
Introducción.....	112
Arqueosomas.....	112
Lípidos de Arqueas .....	113
Estudios de toxicidad .....	115
Arqueosomas agente antitumoral? .....	116
Comportamiento in vitro e in vivo.....	116
Materiales y métodos.....	117
Síntesis Orgánica .....	117
Generalidades .....	117
Síntesis de Estearilamida-DTPA.....	117
Formación de Arqueosomas .....	119
Marcación y controles fisicoquímicos .....	119
Controles de estabilidad in vitro .....	120
Modelo Animal .....	120
Estudios de biodistribución.....	120
Estudios centellográficos .....	121
Resultados.....	122

Síntesis de Estearilamida-DTPA.....	122
Caracterización de los arqueosomas .....	125
Marcado y estabilidad en solución.....	126
Estabilidad in vitro .....	127
Estudios de biodistribución.....	127
Estudios centellográficos .....	129
Discusión .....	131
Bibliografía.....	133
Discusión y conclusiones .....	136