

RESUMEN

La nanotecnología se ha desarrollado con alto impacto en las últimas décadas y su aplicación en detección precoz y toma de imágenes en la terapia contra el cáncer es un novísimo campo en desarrollo.

Las imágenes centellográficas constituyen una herramienta importante que permite de una manera no invasiva, la visualización y cuantificación de la distribución de las nanopartículas radiomarcadas en el organismo.

Dentro de la gran variedad de nanopartículas en desarrollo en los últimos 20 años, los liposomas han sido investigados como transportadores para un amplio espectro de compuestos, comprendiendo desde agentes quimioterapéuticos, antibióticos, medios de contraste, radionucleidos y agentes quelantes. El estudio y comprensión de cómo estos potenciales transportadores alcanzan y se acumulan en el tumor, su farmacocinética y distribución en los diferentes órganos puede lograrse uniendo un radionucleido a los diferentes clases de liposomas.

Para la elección de dicho radionucleido deben considerarse sus propiedades fisicoquímicas y nucleares. Una alternativa muy atractiva es el ^{99m}Tc , que por ser emisor gamma puro ($E = 140 \text{ keV}$), tener un período de semidesintegración de 6 horas, suficientemente largo para permitir la marcación de moléculas, control, administración y adquisición de imágenes y suficientemente corto para trabajar en buenas condiciones de radioprotección es e o muy ampliamente en medicina nuclear. Además, por ser obtenido a partir de un sistema generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, libre de portador, permite disponer del mismo con facilidad en el laboratorio. Otro nanovehículo de gran potencial son los Arqueosomas, constituidos por lípidos extraídos de arqueas lo cual le otorga una mayor resistencia estructural en entornos hostiles. Por tanto su aplicación se destaca en la liberación controlada de moléculas de acción como agentes quimioterapéuticos. En esos casos los arqueosomas tienen un rol como adyuvantes, pero en la presente tesis se plantea su novedosa aplicación como transportador de radionucleidos a blancos tumorales y la consiguiente adquisición de imágenes centellográficas de aplicación en diagnóstico. 2

Los principales objetivos del trabajo fueron el diseño, desarrollo y caracterización fisicoquímica, así como también estudios de estabilidad biológica tanto *in vitro* como *in vivo* de dichos nanovehículos marcados con ^{99m}Tc .

Se desarrolló la caracterización y marcación de distintos nanosistemas lipídicos. Se diseñaron dos clases fundamentales de liposomas, los convencionales y los estéricamente estabilizados también se procedió al desarrollo de arqueosomas, de manera de evaluar de forma química y biológica cual es el mejor vehículo para el diagnóstico a través de centellografía. El modelo tumoral utilizado fue el de melanoma inducido por células B16F1 en ratones C57 black.

Como parte esencial del trabajo fue necesario la síntesis en nuestro laboratorio del derivado de 3-N-Hidroxisuccinimidil carbonil-6-hidrazinopiridina clorhidrato (HYNIC) y de Bis Anhídrido del Ácido dietilentriaminopentacético, cDTPA, dos agentes bifuncionales utilizados en la marcación indirecta de los nanovehículos. Para todos los nanosistemas estudiados y marcados con ^{99m}Tc , se obtuvo alta pureza radioquímica y estabilidad tanto *in vitro* como *in vivo*. Los sistemas liposomales y los arqueosomas desarrollados, demostraron tener captación selectiva por el modelo tumoral utilizado. Constituyendo así, a estos nanovehículos como potenciales candidatos a radiofármacos para la detección de tumor de melanoma a través de imágenes centellográficas.