
**DISEÑO COMPUTACIONAL DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS QUE IMPIDEN LA
PROLIFERACIÓN TUMORAL**

**EDUARDO IGNACIO CUBILLOS LLANTÉN
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad mortal que ha estado presente a lo largo de la historia de la humanidad, así el cáncer, aun sin una solución concreta, ha impulsado el desarrollo de distintos tratamientos para combatirla. La quimioterapia es uno de los mayores y más eficaces focos para abordar e intentar curar este padecimiento, terapia que muchas veces producto de los fármacos utilizados conlleva efectos secundarios que afectan la salud de los pacientes. Es gracias a la exploración de nuevas tecnologías tanto a nivel computacional como experimental que se busca disminuir los efectos colaterales de dichos fármacos en conjunto con aumentar su efectividad. En la actualidad, la nanomedicina mediante el uso de nanotransportadores poliméricos, ha generado un gran impulso en proponer alternativas eficientes y efectivas frente a los efectos secundarios generados por la quimioterapia. En el presente trabajo de tesis estudiamos el uso nanopartículas poliméricas con PLA y PLGA y su interacción con distintos fármacos de acción supresora de tejido tumoral. Por medio de técnicas de dinámica molecular sumado al uso con campos de fuerza reactivo, en combinación con la metodología steered molecular dynamics, se exploró el comportamiento de distintas formulaciones de nanotransportadores basados en PLA/PLGA encapsulando drogas anticancerígenas, a fin de generar conocimiento crucial para el posterior diseño a nivel experimental proyectando un impacto directo en potenciar tratamientos más eficaces y menos dañinos para los pacientes afectados por cáncer colorrectal. Así logramos proponer que a nivel in-silico, PLGA por sobre PLA permite una liberación más prolongada en el tiempo de las moléculas menos hidrofóbicas. Además, se empleó el polímero polietilenglicol (PEG) para proteger la nanopartícula basada en PLA/PLGA, esto ya que por su naturaleza hidrofóbica no es posible incorporarla en ambientes acuosos. Las estructuras de

fármaco:PLA/PLGA:PEG mostraron un cambio conformacional considerable, expandiendo su volumen luego de encontrarse en ambiente acuoso, lo cual propicio que el ingreso de moléculas de agua al interior del core de PLA/PLGA gatillaran la liberación de la droga contenida por el nanotransportador. Es así, que se espera que el conocimiento generado ayude a avanzar en mejorar los tratamientos ya existentes y de la misma manera, la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad.

ABSTRACT

Cancer is a deadly disease that has been present throughout the history of humanity. Thus, even without a concrete solution, cancer has prompted the development of different treatments to combat it. Chemotherapy is one of the most significant and most effective focuses to address and try to cure this condition, a therapy that many times, as a result of the drugs used, carries side effects that affect patients' health. Thanks to the exploration of new technologies both at the computational and experimental levels, the aim is to reduce the collateral effects of these drugs and increase their effectiveness. At present, nanomedicine, through the use of polymeric nanocarriers, has generated a great impulse in proposing efficient and effective alternatives to the side effects generated by chemotherapy. In the present thesis work, we study the use of polymeric nanoparticles with PLA and PLGA and their interaction with different drugs with suppressive action on tumor tissue. Employing molecular dynamics techniques added to the use of reactive force fields, in combination with the steered molecular dynamics methodology, the behavior of different formulations of nanocarriers based on PLA/PLGA encapsulating anti-cancer drugs was explored in order to generate crucial knowledge for the subsequent design at an experimental level projecting a direct impact on promoting more effective and less harmful treatments for patients affected by colorectal cancer. Thus, we were able to propose that at the in-silico level, PLGA over PLA allows a more prolonged release in time of the charged molecules. In addition, the polymer polyethylene glycol (PEG) was used to protect the nanoparticle-based on PLA/PLGA, since due to its hydrophobic nature, it is not possible to incorporate it in aqueous environments. The structures of the drug:PLA/PLGA:PEG showed a considerable conformational change, expanding their volume after being in an aqueous environment, which propitiated that the entry of water molecules into the core of PLA/PLGA would trigger the release of the drug contained by the nanocarrier. Thus, it is expected that the knowledge generated will help improve existing treatments and, in the same way, the quality of life of those affected by this disease.