

## DERIVADOS DE BOLTORN™ DECORADOS CON DENDRONES DE BIS-MPA PARA APLICACIONES EN TERAPIA GENICA

Alexandre Lancelot<sup>a</sup>, Rebeca González<sup>b</sup>, Teresa Sierra<sup>c</sup>,  
Pilar Martín-Duque<sup>b</sup>, José Luis Serrano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Nanociencia de Aragón, Universidad de Zaragoza,

<sup>b</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IIS Aragón, Universidad de Zaragoza,

<sup>c</sup> Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, Univerisdad de Zaragoza-CSIC,  
[alexandre.lancelot@gmail.com](mailto:alexandre.lancelot@gmail.com)

Para liberar de manera controlada el ADN dentro de las células se necesita el empleo de un vector, el cual puede ser viral o sintético. Los vectores sintéticos tienen las ventajas de ser menos invasivos, transportar una variedad más amplia de ADN y ser más sencillos de fabricar. Dentro de los numerosos vectores sintéticos empleados se encuentran los dendrímeros, los cuales son macromoléculas orgánicas con una arquitectura repetitiva en forma de árbol altamente ramificado. Su tamaño y sus propiedades pueden ser controlados perfectamente durante su síntesis. Se han descrito numerosas aplicaciones de los dendrímeros de tipo PAMAM y PPI en la literatura. Los grupos amino que contienen estos dendrímeros interactúan de manera electrostática con los grupos fosfatos del ADN formando un complejo viable para su uso en terapia génica [1].

El presente trabajo se basa en dendrones tipo poliéster y particularmente en los derivados del ácido *bis*-(hidroximetil)propiónico (*bis*-MPA) funcionalizados con grupos amino terminales que presentan una elevada biocompatibilidad y biodegradabilidad, por actividad enzimática o hidrólisis [2].

Se ha sintetizado y funcionalizado un dendrón de *bis*-MPA de 3ª generación con 8 grupos amino terminales provenientes del aminoácido glicina que, posteriormente, se ha hecho reaccionar mediante química clic para decorar tres polímeros hiperramificados de Boltorn™ de 2ª, 3ª y 4ª generación. Así se han obtenido 3 derivados finales con 128, 256 y 432 grupos aminos terminales, listos para unirse al ADN (figura 1). Se ha observado que estos productos siguen siendo biocompatibles y su biodegradabilidad por hidrólisis en PBS está también comprobada. En cuanto a su uso como vectores para terapia génica, se observó que son capaces de complejar el ADN en una relación 1:10 (ADN:derivado). Los complejos formados fueron estudiados por DLS y observados por cryoTEM. Para comprobar su correcta internalización dentro de las células, se unió un fluoróforo, la rodamina B, a uno de los derivados. Se observó por microscopia confocal que el derivado está presente en el interior de las células (figura 2).

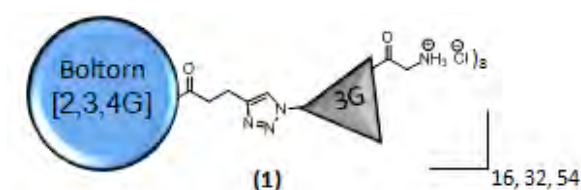


Figura 1: representación de los Boltorn™ decorados con unos dendrones de 3ª generación con glicina

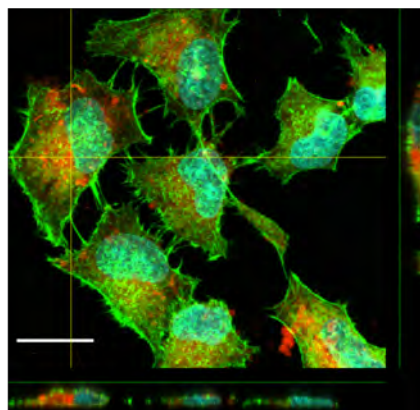


Figura 2: Fotografía de microscopia confocal en la cual se observa los derivados dendríticos, en rojo, dentro de la células.

### Referencias

- [1] Pack, D. W.; Hoffman, A. S. et al. *Nat Rev Drug Discov* 4, 581-593 (2005)  
[2] Feliu, N.; Walter, M. V. et al. *Biomaterials* 33, 1970-1981 (2012)

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto del MINECO CTQ2012-35692.