

FE DE ERRATAS
(a solicitud de los autores)

Complejación de la droga Risperidona con Dendrímeros PAMAM para el tratamiento de TGD **TRC 10**

Del Rio Zabala, Nahuel; Temprana, Facundo; Alonso, Silvia; Prieto, María Jimena

Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Roque Sáenz Peña 352, Bernal, B1876BXD, Buenos Aires, Argentina. e-mail: nahueldrz@gmail.com

El autismo es un grave trastorno psicológico de la infancia. Las drogas antipsicóticas incluyen tanto los agentes convencionales como los atípicos, entre ellos, la risperidona (Risp) es una de las más utilizadas. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, la droga presenta severos efectos colaterales. Los dendrímeros PAMAM (D), polímeros tridimensionales ramificados, incluyen propiedades como: mínima polidispersidad, estructura definida, tamaño nanométrico controlado y alta solubilidad acuosa. Los dendrímeros, podrían incorporar Risp en el interior de bolsillos hidrofóbicos o anclarlos a grupos superficiales.

El presente trabajo plantea complejar Risp con D como un sistema de liberación controlada, apuntando al aumento de la solubilidad de la droga, aumentando así la Risp biodisponible con menores dosis.

Se combinaron los D con Risp con la droga en exceso. Se incubaron en NaCl 1M, soluciones de pH 4 a pH 10, mezclas Cloroformo/Metanol 50:50, 70:30 y 90:10 v/v y Cloroformo solo, para optimizar el método de incorporación de la droga.

Las muestras se incubaron a T. amb y 4°C, 48 h, y se separaron los complejos solubles D-Risp de la droga no incorporada mediante centrifugación. La droga se midió a 280nm con NanoDrop1000.

La máxima complejación se obtuvo en condiciones de 70:30 y 90:10 v/v Cloroformo/Metanol, logrando 17 y 32 moléculas de Risp por D respectivamente.

En el presente trabajo se planteó la optimización de un sistema de liberación controlada con la droga risperidona. Los resultados obtenidos indican un incremento en la solubilidad de la droga complejada al D en medios acuosos, lo que produciría una disminución en la unión inespecífica a proteínas plasmáticas y su consecuente efectos adversos.

- [1] Brewer M., Et al., Furute appoches of nanomedicine in clinical science. *Med Çclin North Am.*,2007.91(5):p.963-1016
- [2] Golberg, M., Langer, R. y Jia, X., Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *Jbiomater Sci Polym Ed.*,2007.18(3):p.241-68
- [3] Prieto, M.J. et al., Nanomolar cationic dendrimeric sulfadiazine as potencial antitoxoplasmic agent. *International Journal of Pharmaceutics* 2006.326(1-2):p.160-168
- [4] Prieto, M.J. et al., Brain and muscle of Wistar rats are the main targets of intravenous dendrimeric sulfadeazine. *International Journal of Pharmaceutics* August 2008, volume360,Issues1-2,Pages204-212

Dissecting the interaction of the human papillomavirus oncoprotein E7 with a specific monoclonal antibody

BPA 9

Fassolari Marisol, María Laura Cerutti, Clara Smal and Gonzalo de Prat Gay.

Fundación Instituto Leloir, IIBBA-CONICET, Av. Patricias Argentinas 435 (1405) Buenos Aires, Argentina.
e-mail: mfassolari@leloir.org.ar.

Persistent infections by high-risk human papillomaviruses (HPV) are the main etiologic factors for cervical cancer. The major cell transforming activity of HPVs is the E7 oncoprotein. HPV16 E7 is a 98-amino acid acidic protein. It is an extended dimer with a conserved N-terminal intrinsically disordered domain and a globular C-terminal dimerization domain with two CXXC zinc-binding motifs. Besides its relevance as a diagnostic marker, E7 is an interesting model antigen to investigate the recognition mechanism of intrinsically disordered antigens by antibodies. We here present a characterization of the interaction of HPV16 E7 with the specific M1 monoclonal antibody developed in our laboratory. We determine a 1:1 Fab M1:E7 stoichiometry of interaction and spectroscopic solution binding experiments indicates high binding affinity (K_D 20 nM). Despite E7 has a lower pI, the M1-E7 interaction resulted to have a weak electrostatic component. Preliminary kinetic experiments suggest a slow association rate compared to other protein-protein interactions ($k_{on} \sim 10^4 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$). ELISA experiments show that M1 is highly specific for the HPV16 E7 antigen, displaying low cross-reactivity against the homologous HPV18 E7. Fragmentation analysis of E7 reveals that M1 recognizes an epitope comprising amino acids 36-48, which is located within a region of low homology between the two viral proteins. The equilibrium dissociation constant of M1 for this peptide is 6-fold higher than that measured for full length E7, suggesting that the epitope is linear only in part. The epitope is located within the N-terminal intrinsically disordered domain, but close to the boundary with the C-terminal domain. This strongly suggests that this region is in a dynamic conformation that requires the C-terminal globular domain full high affinity recognition of the epitope. This "intermediate" behavior between linear and conformational could be a characteristic of intrinsically disordered antigens or domains, of which no models are available in the literature. Finally, the E7 protein is frequently found in cervical carcinomas and HPV positives cell lines therefore, the specificity and the high affinity of the M1 MAb may be a useful diagnostic tool.

Cerutti, ML56 bis
de Prat Gay, G......56 bis
Fassolari, M......56 bis
Smal, C......56 bis