



## Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

<b>Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019</b>
<b>Título: DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE ANANDAMIDA NANOFORMULADA: UNA PROMISORIA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>
<b>Director: MANUCHA, WALTER ARIEL FERNANDO</b>
<b>Codirector: MAZZEI, LUCIANA JORGELINA</b>
<b>Área: FARMACOLOGIA-OTRAS</b>

### Resumen de Proyecto:

El crecimiento exponencial de pacientes con hipertensión arterial, justifica el estudio de nuevas estrategias terapéuticas y donde se destaca la implementación de técnicas nanotecnológicas. De particular interés, el endocannabinoides anandamida (AEA) modula receptores CB1 lo cual libera óxido nítrico que inhibe la reabsorción de iones en la medula renal, promueve vasodilatación, caída del tono vascular y descenso de presión arterial. No obstante, AEA presenta efectos adversos en sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, proponemos el uso de nanoandamios para permitir la liberación de principios activos como AEA en sitios específicos localizando la acción terapéutica y limitando la aparición de efectos indeseables. En consecuencia nuestro objetivo central es diseñar un andamio intrarrenal/sistémico de liberación controlada con AEA basado en su atrapamiento en nanofibras/nanopartículas de policaprolactona con el propósito de lograr la activación de los receptores CB1 en la medula renal y provocar así la reducción de la presión arterial. Por otro lado, se procederá a evaluar el comportamiento de los animales tratados a los efectos de caracterizar posibles efectos no deseados en SNC. La AEA disuelta en acetona/policaprolactona, será sometida a técnicas de electrospinning/electrospraying para generar nanofibras/nanopartículas (nanoandamio). Estas serán funcionalizadas o no funcionalizadas, y se les se realizarán ensayos de caracterización biofarmacéuticos. También se evaluará actividad biológica ratas hipertensas donde controlaremos parámetros hemodinámicos, óxido nítrico, consumo de oxígeno por parte de las células del Asa de Henle y excreción de sodio. También procederemos a realizar ensayos *in vitro* en cultivos de células renales humanas (HK2) donde determinaremos expresión de receptores CB1, óxido nítrico, expresión de iNOS, actividad de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y toxicidad celular. Finalmente, también evaluaremos en ratas los posibles efectos tóxicos a nivel del SNC referenciados como cambios de conducta. La concreción de nuestros objetivos nos permitiría sugerir que la utilización de nanoformulaciones -como la propuesta en el presente proyecto- podría mejorar la actividad de agentes terapéuticos y al mismo tiempo reducir los efectos adversos, convirtiendo a los nano-fármacos en una promisorio alternativa terapéutica para la hipertensión arterial así también como otras enfermedades cardiovasculares relacionadas.

**Palabras Claves : 1- NANOFARMACOLOGÍA 2- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR 3- ENDOCANNABINOIDES**



**Título (Inglés): DEVELOPMENT, CHARACTERIZATION, AND EVALUATION OF ANANDAMIDE NANOFORMULATED: A PROMISING THERAPEUTIC STRATEGY IN THE APPROACH OF CARDIOVASCULAR DISEASE**

**Resumen de Proyecto (Inglés):**

The exponential growth of patients with hypertension justifies the study of new therapeutic strategies and where the implementation of nanotechnological techniques stands out. Of particular interest, the endocannabinoid anandamide (AEA) modulates CB1 receptors, which releases nitric oxide that inhibits the reabsorption of ions in the renal medulla, promotes vasodilation, decreased vascular tone and decreased blood pressure. But also, AEA has adverse effects on the central nervous system (CNS). Therefore, we propose the use of a nano-scaffold to allow the release of active principles such as AEA in specific sites, locating the therapeutic action and limiting the appearance of undesirable effects. Consequently, our primary objective is to design an intrarenal/systemic controlled release scaffold with AEA based on its entrapment in polycaprolactone nanofibers/nanoparticles with the purpose of achieving activation of the CB1 receptors in the renal medulla and thus to cause the reduction of the pressure arterial. On the other hand, we will proceed to evaluate the behavior of the treated animals to characterize possible undesired effects in CNS. The AEA dissolved in acetone/polycaprolactone will be subjected to electrospinning/electrospraying techniques to generate nanofibers/nanoparticles (nano-scaffold). These will be functionalized or not functionalized, and biopharmaceutical characterization tests will be carried out. Biological activity will also be evaluated hypertensive rats where we will control hemodynamic parameters, nitric oxide, oxygen consumption by the cells of the loop of Henle and excretion of sodium. We will also proceed to perform "in vitro" assays in human kidney cell cultures (HK2) where we will determine the expression of CB1 receptors, nitric oxide, iNOS expression, Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPase activity and cellular toxicity. Finally, we will also evaluate in rats the possible toxic effects at the CNS level referenced as behavioral changes. The realization of our objectives would allow us to suggest that the use of nanoformulations -as proposed in this project- could improve the activity of therapeutic agents and at the same time reduce the adverse effects, making nano-drugs a promising therapeutic alternative for hypertension as well as other cardiovascular-related diseases.

**Palabras Claves : 1- NANOPHARMACOLOGY 2- CARDIOVASCULAR DISEASE 3- ENDOCANNABINOIDS**



## EQUIPO DE TRABAJO

MANUCHA, WALTER ARIEL FERNANDO

wmanucha@yahoo.com.ar	Director
CATEDRA DE FARMACOLOGIA	

MARTÍN GIMÉNEZ, VIRNA MARGARITA

virching@hotmail.com	Tesista de Posgrado
INSTITUTO DE INVESTIGACION EN CIENCIAS QUÍMICAS	

CAMARGO, ALEJANDRA

alebcamargo@gmail.com	Investigador
LABORATORIO DE RESIDUOS TOXICOS	

YUNES, ROBERTO MIGUEL FEDERICO

ryunes@gmail.com	Investigador
INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO	

MAZZEI, LUCIANA JORGELINA

lucimazzei@hotmail.com	Codirector
INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO	

MOCAYAR MARÓN, FERES JOSÉ

fmocayar@gmail.com	Estudiante de Grado
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

SANZ, RAUL LELIO

rallosz1970@yahoo.com.ar	Tesista de Posgrado
CATEDRA DE FARMACOLOGIA	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: [siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar](http://siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar) .

Se ha aportado el día 18/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021