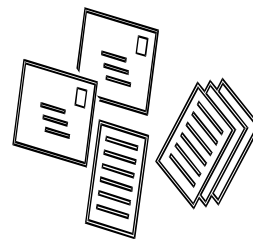


## Comentario Especializado



# EFFECTO DE LOS DENDRÍMEROS STARBURST PAMAM (-NH<sub>2</sub>, -OH) G4 SOBRE EL CRECIMIENTO DE *E.coli* DETERMINADO POR MICROCALORIMETRÍA

Rolando Contreras, Alma Marrero, Estrella Alvarez and Fernando Travieso.

Dirección de Diagnóstico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

Avenida 25 y 158, Playa, Ciudad de La Habana, Apartado Postal 6414, Cuba.

Los dendrímeros son macromoléculas de construcción arborescente simétrica y esférica muy ramificada, en las que se pueden distinguir diferentes partes que emanan de un núcleo central o *core*, nodo a partir del cual, se separan las ramificaciones formando envolturas llamadas generaciones y grupos terminales que usualmente forman una superficie bien definida y compacta, todo lo cual, le confiere a estas moléculas, características y propiedades únicas. La gran superficie activa y las cavidades confieren a estas estructuras funciones como portadoras especiales capaces de transportar elevadas concentraciones de medicamentos y sustratos. En el campo biomédico, los dendrímeros han sido utilizados para la liberación de medicamentos, terapia génica, conjugados de antígenos, agentes contrastantes para RMN, vacunas sintéticas, antivirales y otros.

Los poli(amidoamina) PAMAM dendrímeros están constituidos de repetidas subunidades de  $\beta$ -alanina y se obtienen a partir de iterativos pasos de síntesis mediante diferentes estrategias. Estos dendrímeros con complejos de plata o nanocompuestos incluidos muestran una eficiente actividad antimicrobiana *in vitro*, muy superior a algunas disoluciones simples de nitrato de plata. Este efecto es atribuido a la muy elevada concentración local de partículas (composites) de tamaño nanoscópico que propician estos compuestos.

La microcalorimetría ofrece un medio para revelar fenómenos metabólicos poco conocidos en cultivos bacterianos en crecimiento. Los procesos metabólicos en general están acompañados por la generación de calor, magnitud precisa que puede ser de considerable importancia práctica y teórica. Tales medidas pueden dar información valiosa en cuanto a la estabilidad y estructura de las moléculas. Así, registrando la producción de calor con calorímetros suficientemente sensibles es posible estudiar procesos metabólicos en las células vivas.

En este trabajo, se utilizó un equipo LKB-2277 Bioactivity Monitor para determinar el efecto de dos tipos de PAMAM dendrímeros (-NH<sub>2</sub>, -OH) G4 en curvas termogénicas del metabolismo asociado al crecimiento de *E. coli*. (25922).

Se ha establecido que el seguimiento térmico continuo del sistema biológico ofrece un medio para la detección de cambios sutiles en el metabolismo. La mayoría de los organismos típicamente producen velocidades máximas de producción de calor y regresan a la línea base en las 5 a 7 h de iniciado el cultivo; algunos perfiles son identificables dentro de las 3 h de comienzo de la producción de calor.

Los resultados muestran un comportamiento diferente a las 4 h de iniciado el cultivo en el termograma de *Escherichia coli*, dependiendo del dendrímero incluido. Con relación al cultivo control, el dendrímero PAMAM (-NH<sub>2</sub>) disminuye la pendiente (velocidad de producción de calor) en 23,58 % y también, la velocidad máxima en 48,8 %. El tiempo en que se alcanza la velocidad máxima resulta similar a la referencia evidenciando una clara inhibición del crecimiento para *E.coli*.

Por el contrario, el dendrímero PAMAM (-OH) G4, provoca un incremento de la pendiente (velocidad de producción de calor) en 78,3 %, y de la velocidad máxima en 17,4 %. El tiempo en que se alcanza la velocidad máxima disminuye en 11,2 %, todos estos resultados evidencian una clara estimulación del crecimiento de *E.coli*.

El efecto inhibitor observado con el dendrímero PAMAM (-NH<sub>2</sub>) G4 pudiera explicarse principalmente por una disminución de la viabilidad de las células microbianas, o por una inhibición metabólica de estas células, en este caso, considerando la similitud detectada en el tiempo en que se alcanza la velocidad máxima de producción de calor con el medio de referencia (control), el efecto inhibitor se justifica mejor por un efecto inhibitor metabólico.

El efecto estimulante observado en presencia del dendrímero PAMAM (-OH)

G4, pudiera explicarse por la incidencia de un efecto represor o por un uso más eficiente de los sustratos. El incremento significativo de la pendiente y la disminución del tiempo en que se alcanza la velocidad máxima de producción de calor, observada en relación con el cultivo control de referencia, favorece la explicación debida a un uso más eficiente de los sustratos.

Aún se sabe poco acerca de las aplicaciones biológicas de los dendrímeros. En este estudio, las macromoléculas se muestran promisorias como herramientas potenciales para el estudio de interacciones multivalentes con el medio de crecimiento utilizado para *E. coli*. Los principales componentes por ejemplo, los iones inorgánicos, las pequeñas moléculas y las macromoléculas, pudieran cambiar dramáticamente por esta interacción. Es posible que las especies catiónicas, que usualmente desempeñan un papel importante para el crecimiento, pudieran encontrarse frente a un escenario competitivo en presencia de policationes como el dendrímero PAMAM (-NH<sub>2</sub>) G4, siendo posible afectar la transferencia de electrones y de esta forma, explicar algunos de los resultados obtenidos por microcalorimetría. Evidentemente, se necesita mucho trabajo en el futuro para la demostración de algunos efectos.

Los resultados evidencian en todos sus componentes el efecto estimulante y claro del dendrímero PAMAM (-OH) G4 y el efecto inhibitor del dendrímero PAMAM (NH<sub>2</sub>) G4. Se ha demostrado que la calorimetría pudiera ser usada para probar el efecto de los dendrímeros en el crecimiento microbiano. Pequeños cambios en las mismas macromoléculas pudieran producir efectos significativos diferentes en el crecimiento microbiano.

Los resultados sugieren que los efectos estimulantes o inhibidores del dendrímero PAMAM (-OH, -NH<sub>2</sub>) G4 se basan más en los efectos metabólicos que en la disminución de la viabilidad celular.