



UNIVERSIDAD DE CONCEPCION

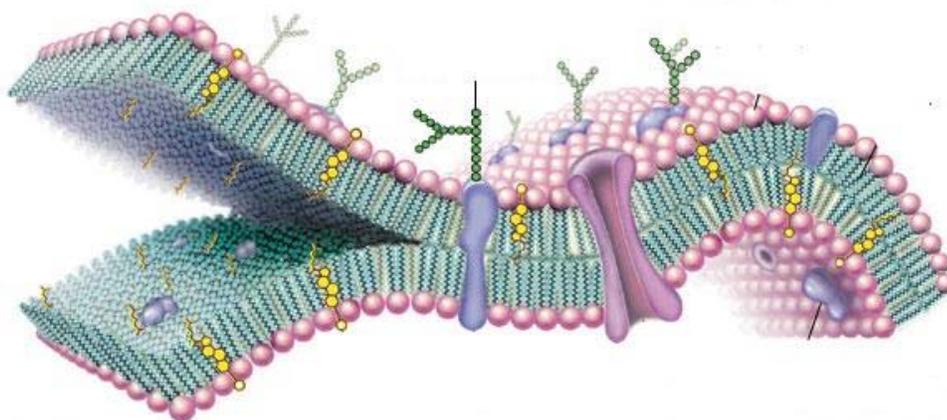
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DIRECCION DE POSTGRADO



FACULTAD DE
Ciencias Químicas

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDALES CON MEMBRANAS CELULARES Y MODELOS MOLECULARES



MARCELA MARÍA MANRIQUE MORENO

2009



**ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES DE
DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO
ESTEROIDALES CON MEMBRANAS
CELULARES Y MODELOS MOLECULARES**



MARCELA MARÍA MANRIQUE MORENO

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
CON MENCIÓN EN QUÍMICA**

Profesor Guía: Dr. Mario Suwalsky.

Profesores Comisión: Dr. Julio Belmar.
Dra. Amália Pooley.
Dra. Ana Maria Edwards.

**CONCEPCION, CHILE. AGOSTO 2009.
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DIRECCION DE POSTGRADO**

RESUMEN

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) constituyen un grupo de fármacos químicamente heterogéneo que suelen tener en común una actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria así como un perfil cualitativamente similar de efectos adversos. Cuando un grupo de fármacos tan diversos comparten los mismos efectos farmacológicos y al mismo tiempo los efectos secundarios, es muy poco probable que la acción de estas drogas este basado en un único mecanismo de acción. Por lo tanto, es de gran importancia conocer los mecanismos moleculares de sus interacciones con membranas celulares. La investigación descrita en este trabajo presenta los resultados del estudio de la interacción de seis antiinflamatorios (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, nimesulida y ácido mefenámico) con modelos moleculares de membranas constituidos por bicapas de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidil etanolamina (DMPE) y dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), fosfolípidos presentes en membranas biológicas. El estudio se realizó utilizando difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja (FT-IR) de transmisión y de reflectancia total atenuada (ATR), espectroscopia de fluorescencia, transferencia de energía por resonancia (FRET), calorimetría diferencial de barrido (DSC), y calorimetría de titulación isotérmica (ITC). Además se evaluó el efecto de las drogas en eritrocitos humanos intactos por microscopia electrónica de barrido (SEM) y el efecto de las drogas sobre el transporte de sodio a través de mediciones electrofisiológicas en piel de sapo. Los datos obtenidos mostraron que diferencias en las propiedades fisicoquímicas de los AINEs tienen consecuencias importantes en el tipo de interacción que presentan con las membranas celulares. Así, mientras los fármacos solubles en agua (ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco) se localizan preferencialmente en las cabezas polares de las bicapas lipídicas, las drogas no solubles en agua (piroxicam, nimesulida y ácido mefenámico) se insertan en la región hidrofóbica de las bicapas. Estos resultados confirman que los AINEs interaccionan con los fosfolípidos presentes en membranas celulares induciendo perturbaciones estructurales y, por lo tanto, efectos nocivos para la salud humana.