

Teranòstic del càncer mitjançant nanopartícules

Guillem Fuertes Marín

Grau en Biotecnologia, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

El teranòstic és la fusió de les funcions terapèutiques i de diagnòstic en una sola nanopartícula capaç de dur a terme ambdues funcions alhora. En aquest treball, s'avaluarà el teranòstic contra la malaltia del càncer.

El concepte del teranòstic plantejat en aquesta revisió és un camp molt nou, completament en creixement, i que és possible gràcies a l'ús de les nanopartícules, estructures nanomètriques que permeten dur a terme el teranòstic. Tot això, però, no seria possible sense el coneixement i el gran creixement que ha patit una nova ciència que va néixer fa poc més de cinquanta anys, la nanotecnologia.

Fites històriques:

- 1959 → Richard Feynman descriu les perspectives de la nanotecnologia en un futur proper i obre la porta a un nou camp científic
- 1974 → Norio Taniguchi encunya el terme "nanotecnologia"
- 1986 → Kim Eric Drexler publica el llibre "Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology" amb el qual va popularitzar la nanotecnologia

La nanobiotecnologia és la branca de la nanotecnologia que comprèn les seves aplicacions i usos biològics i bioquímics. Es pot definir com la superposició entre la biologia i la nanotecnologia, l'ús de biomolècules per tal de crear o funcionalitzar dispositius i estructures nanotecnològiques.

El càncer

El càncer és un conjunt de malalties que tenen en comú una hiperproliferació descontrolada de cèl·lules. Característiques principals del càncer:

- Proliferació descontrolada i desestructuració del teixit
- Metàstasi, migració del tumor i formació de nous tumors a altres teixits
- Angiogènesi, formació de nous vasos sanguinis, per la hipòxia i VEGF, principalment

Les cèl·lules canceroses són bones dianes per les nanopartícules

Sobre-expressió de molècules diana

Acumulació per efecte EPR

Nanopartícules pel teranòstic

Nanopartícules d'òxid de ferro

Les FeONPs són cristalls de mida nanomètrica que menors de 20nm tenen superparamagnetisme. En absència de camp magnètic no presenten magnetisme, però es converteixen en magnètiques quan s'aplica un camp extern, degut a una reorientació dels moments dipolars (figura 1). Les FeONPs són biocompatibles per naturalesa i han estat usades com a agent de contrast per proves de ressonància magnètica [1].

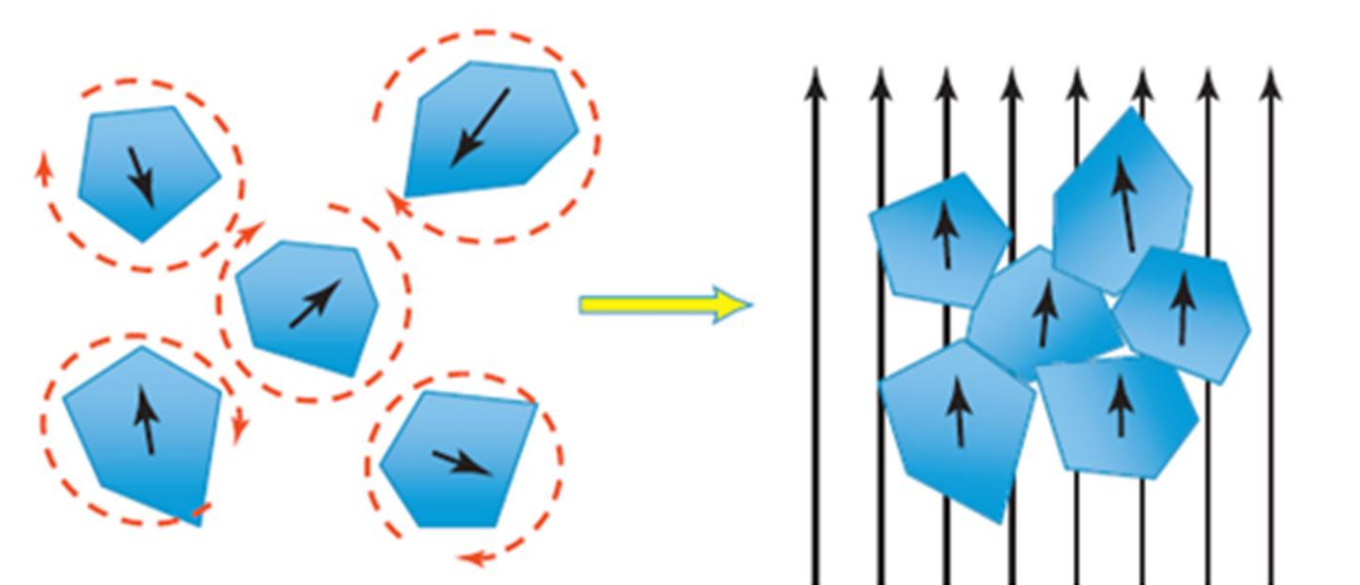


Figura 1: Superparamagnetisme, en absència de camp magnètic extern, els moments dipolars estan orientats a l'atzar i en aplicar un camp es reorienten i adopten magnetisme [1].

Síntesi → Piròlisi → FeONPs no solubles → Addició de lligand
 → Canvi de lligand

Quantum dots

Els QDs són nanocristalls compostos per materials semiconductors. Posseeixen propietats òptiques úniques, més brillants, més estables i presenten un espectre d'emissió de llum més estret que altres molècules fluorescents. Les seves propietats òptiques poden ser ajustades variant la seva mida i composició (figura 2). Un problema és que *in vivo* s'ha demostrat que en alguns teixits la penetració de la llum és limitada. Per resoldre-ho, s'han desenvolupat estructures que emeten a l'infraroig proper [1].

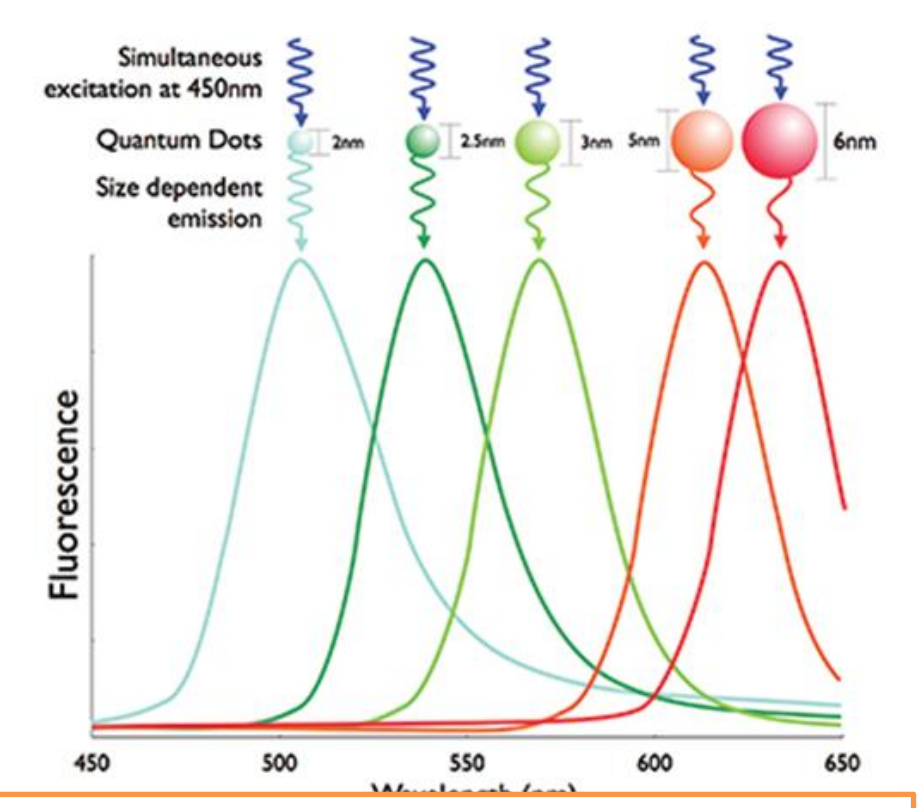


Figura 2: Relació entre el diàmetre dels QDs i el seu punt màxim d'emissió de fluorescència [2].

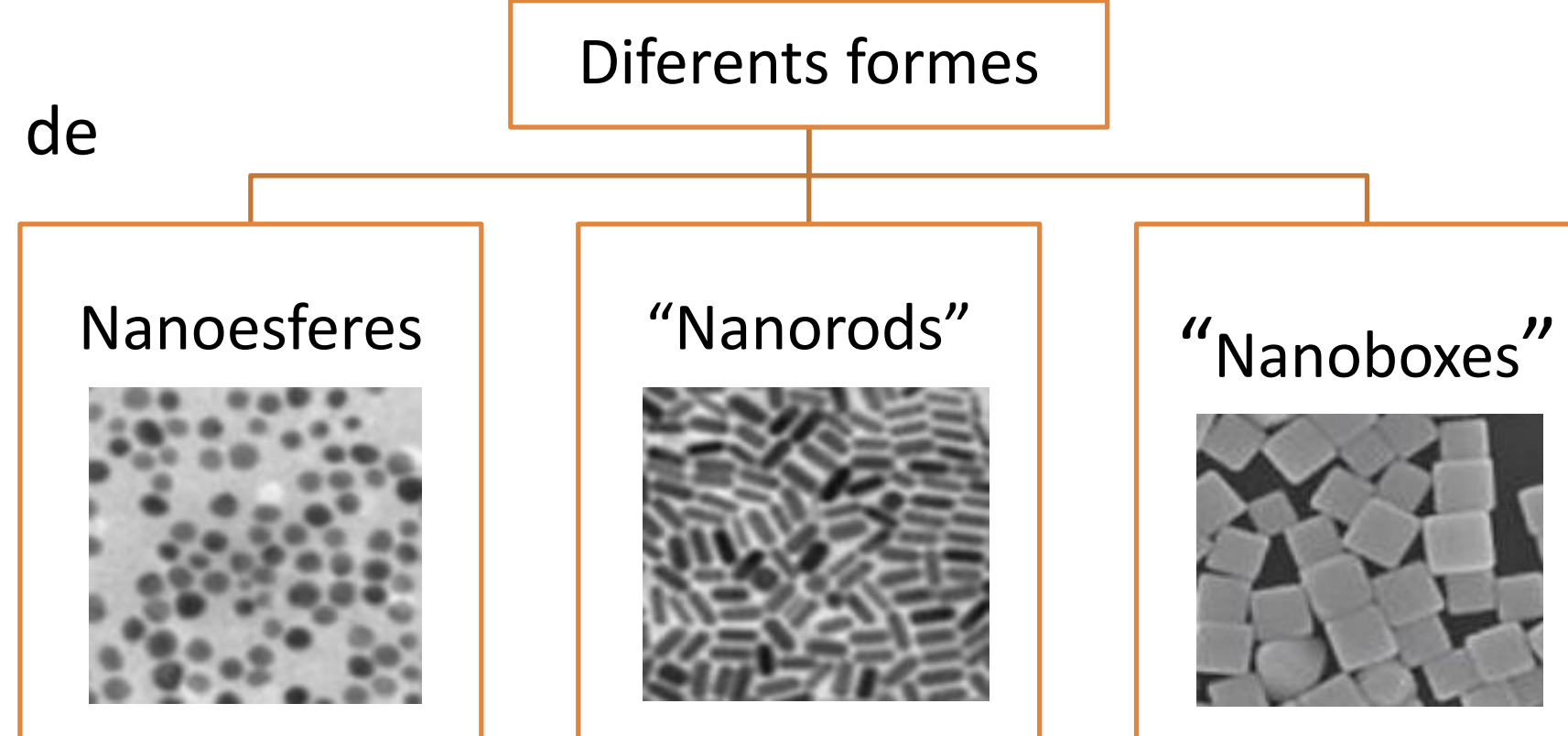
Síntesi → A alta temperatura → QDs alquilats i no solubles → Addició espècies tiolades

Nanopartícules d'or

Les nanopartícules d'or (AuNPs) tenen certes característiques òptiques úniques. La forma és important ja que afecta a les propietats físiques i òptiques [1]. Desplaçant l'absorció cap a l'infraroig proper s'aconsegueixen funcions d'imatgeria per fotoacústica o com a mediador per teràpia fototermal [2]. Posseeixen ressonància plasmònica de superfície.

Síntesi → Mètode Turkevich

Addició espècies tiolades



Figures 3,4 i 5: Diferents morfologies de AuNPs

A la taula 1 es recull un resum de les diferents NPs presentades i les seves funcions potencials en teràpia i diagnòstic. Es pot observar que mentre que FeONPs i AuNPs tenen funcions terapèutiques per si soles, els QDs necessiten ser conjugats per tenir-ne.

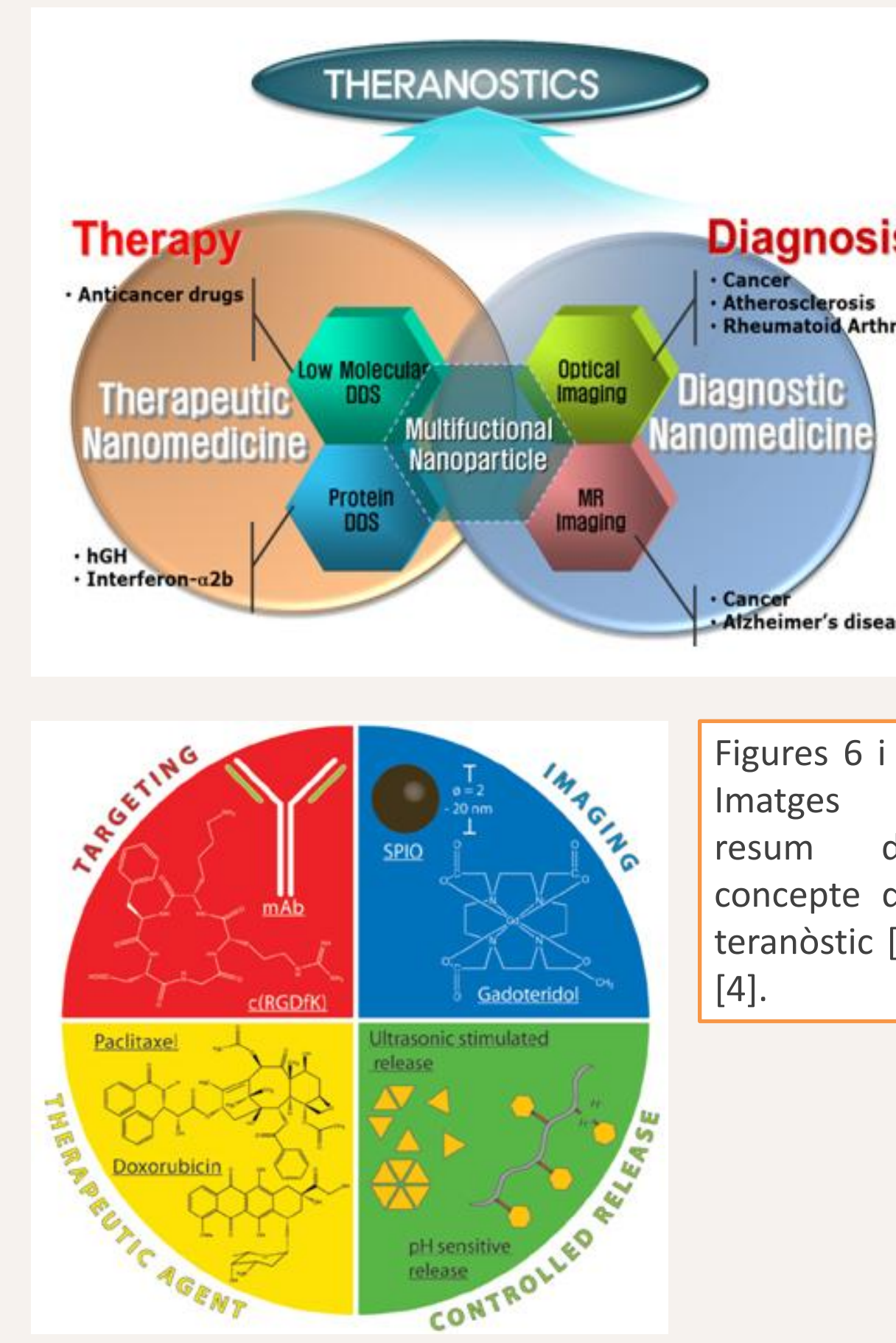
	Teràpia	Diagnòstic
FeO NPs	• Hipertèrmia • Conjugació a fàrmacs	• Contrast per MRI
QDs	• Conjugació a fàrmacs	• Fluorescència
Au NPs	• Teràpia fototermal • Conjugació a fàrmacs	• Contrast per raigs X • Fluorescència

Taula 1: Resum de les propietats terapèutiques i de diagnòstic de les NPs

Teranòstic del càncer

El concepte

El concepte del teranòstic es basa en la combinació de les funcions terapèutiques i de diagnòstic en un sol agent, en una sola nanopartícula.



Figures 6 i 7: Imatges resum del concepte del teranòstic [3] [4].

El càncer és un exemple clar de malaltia heterogènia i els tractaments només són efectius per una sub població de pacients o un estadi concret de la malaltia[3]. Per aquest motiu neix la necessitat de buscar nous tractaments i el càncer és molt susceptible al tractament amb nanopartícules. Per tant, el teranòstic del càncer amb nanopartícules és una eina de futur, ja que permet dur a terme el tractament i el seguiment de la malaltia alhora i en un sol agent.

El repte, doncs, es troba en crear sistemes de teranòstic integrats en una sola nanopartícula i que duguin a terme la funció correctament. Els sistemes de teranòstic basats en nanopartícules que s'han generat fins al moment es troben en fases preclíniques i encara s'ha de provar la seva eficàcia en humans [4].

Existeix una gran investigació dedicada a resoldre dubtes sobre la toxicitat de les nanopartícules. La nanopartícula ideal per al teranòstic hauria de ser biocompatible, per no generar reaccions d'immunitat en l'organisme, i biodegradables, de tal manera que siguin eliminades un cop hagin fet la seva funció.

Hi ha molts tipus de nanopartícules que poden ser usades com a agents de teranòstic. Algunes nanopartícules tenen potencial terapèutic i de diagnòstic per elles mateixes, però d'altres precisen de funcionalització per tal de dur a terme alguna de les dues funcions.

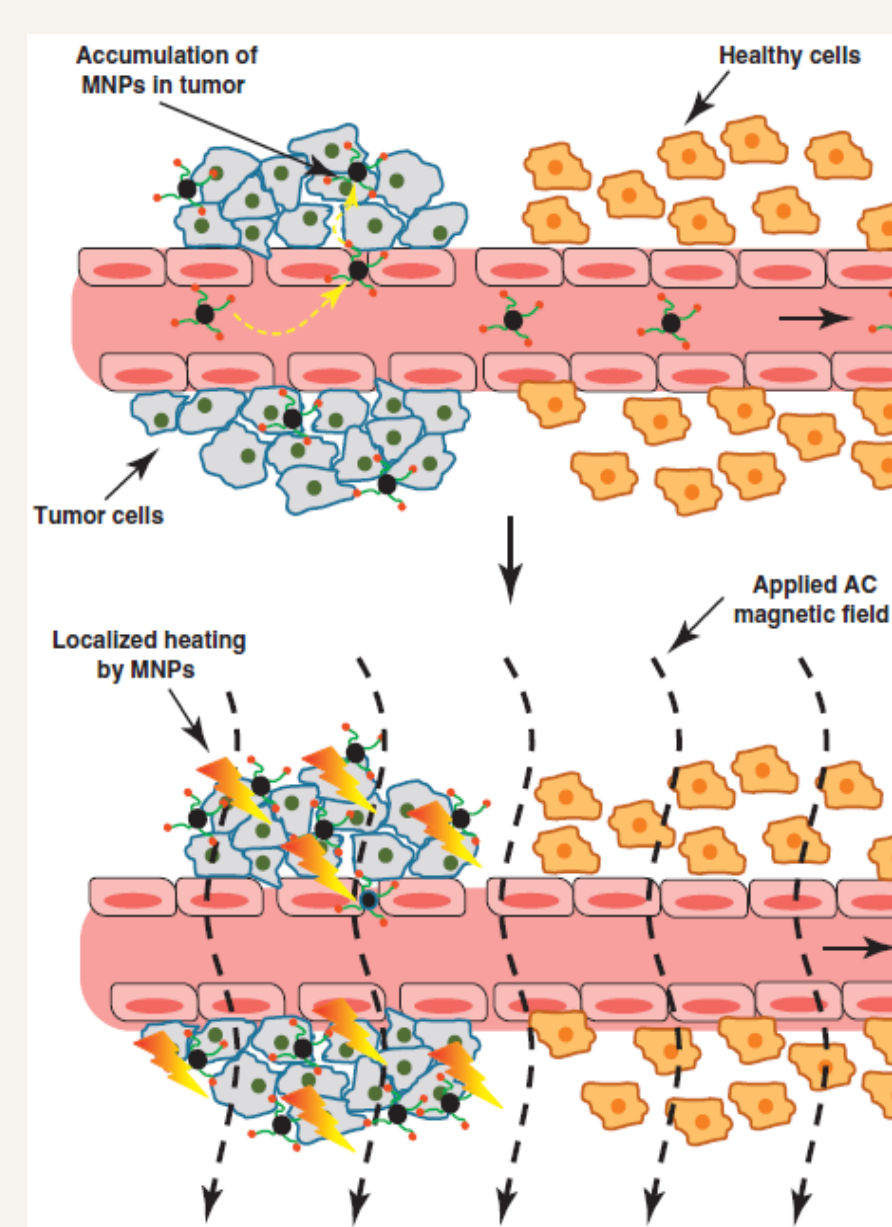
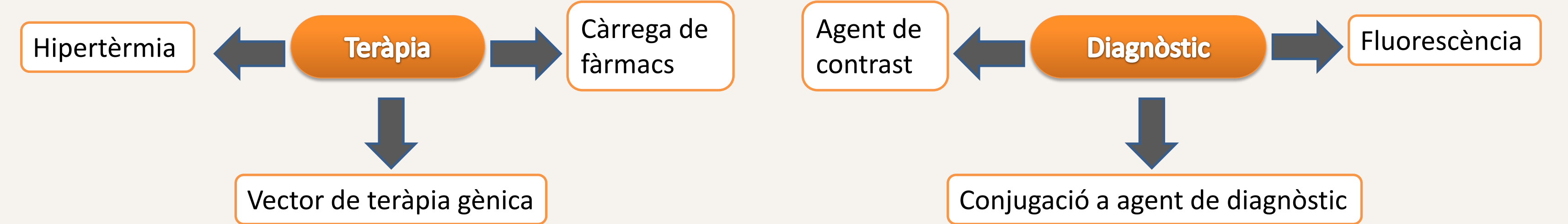


Figura 8: Hipertèrmia induïda per magnetisme [1].

En el cas de les FeONPs, degut al seu superparamagnetisme, un cop acumulades al càncer, en aplicar un camp magnètic extern, l'energia que reben d'aquest es transforma en calor de manera que maten les cèl·lules canceroses, que són més susceptibles al calor (figura 8) [5]. A més, es poden observar per MRI.

A la figura 9, es pot observar una aproximació amb QDs funcionalitzats amb un aptàmer que vectoritza a càncer de pròstata i carregat amb doxorubicina com a agent terapèutic. Tant el QD com la Dox presenten fluorescència, però en formar el conjugat es forma un estat atenuat. El complex, en ser internalitzat es separa i es produeix l'efecte terapèutic i es recupera la fluorescència i, per tant es pot seguir la malaltia [6].

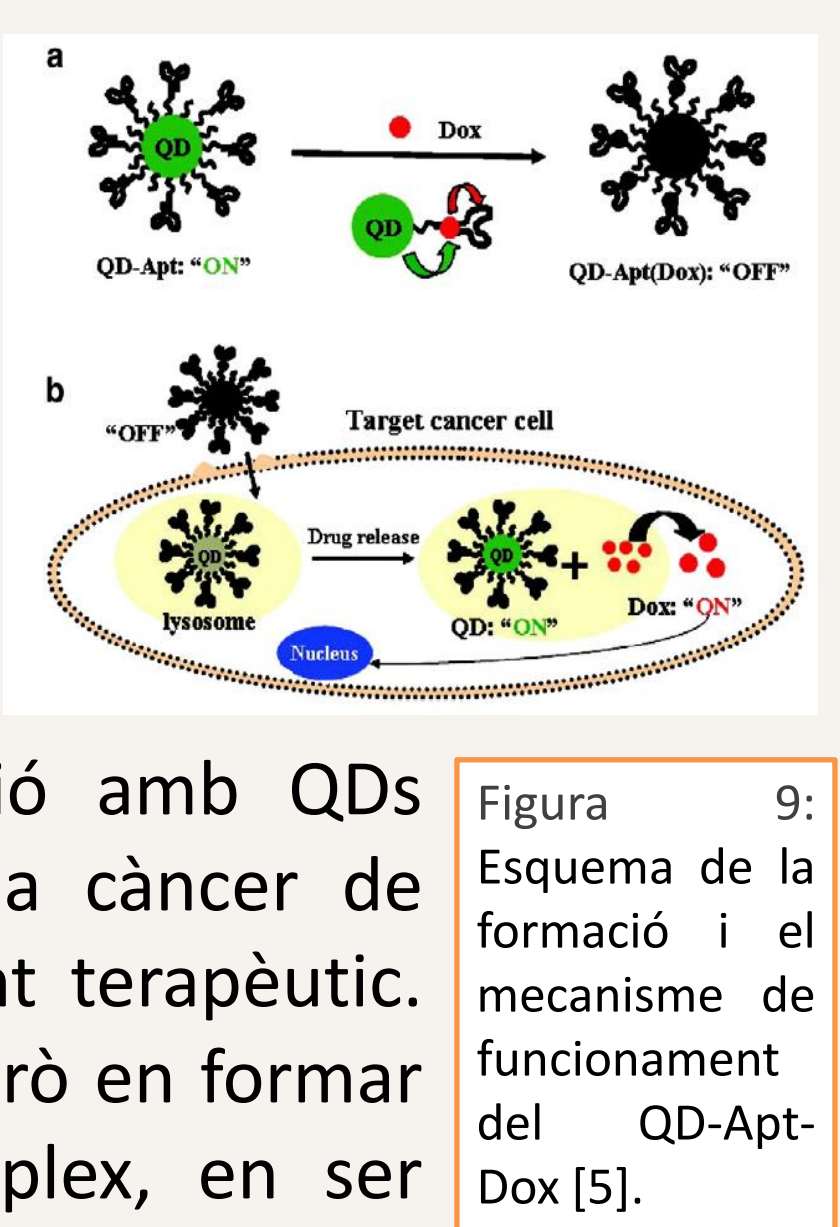
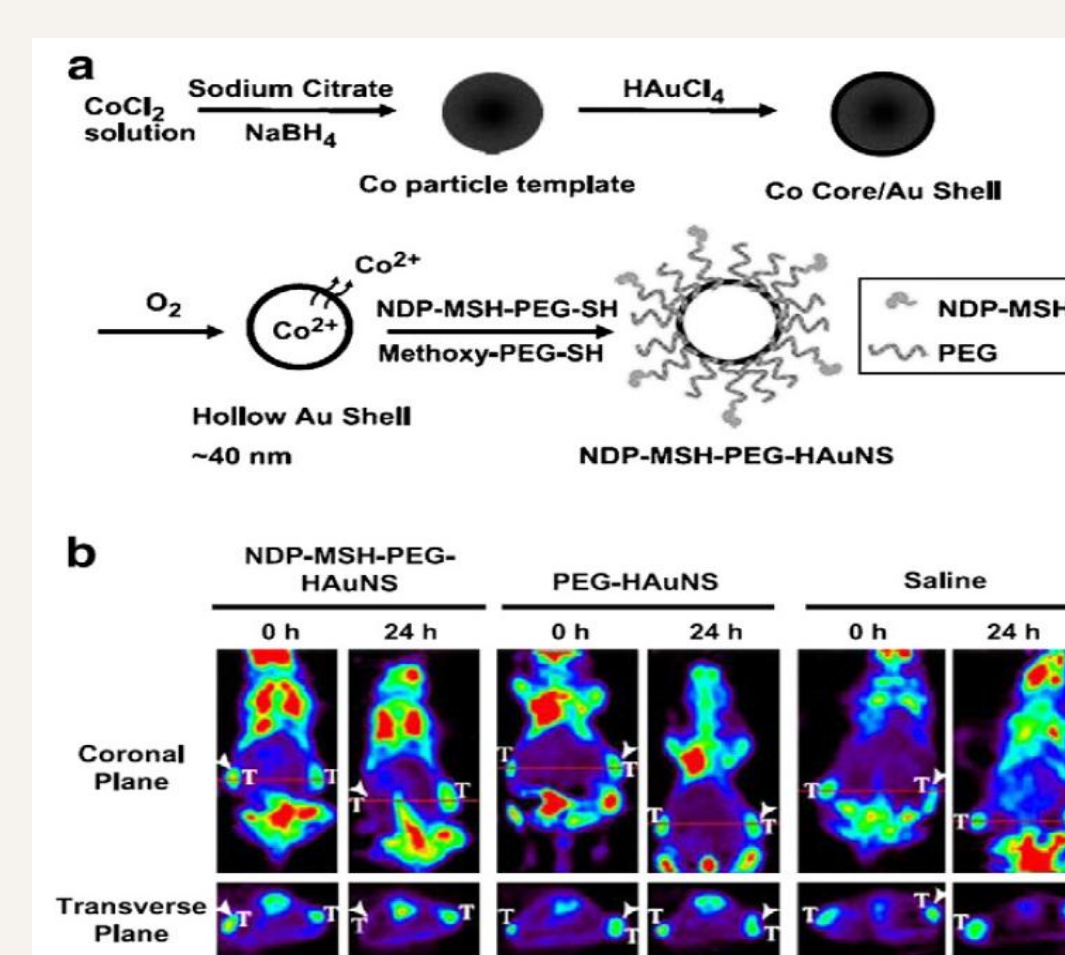


Figura 9: Esquema de la formació i el mecanisme de funcionament del QD-Apt-Dox [5].

Figura 10: Síntesi i conjugació de la AuNP. Reducció dels tumors després de la teràpia fototermal en ratolins tractats amb la AuNPs [6].



En el cas de les AuNPs, es pot realitzar teràpia d'hipertèrmia mitjançant la irradiació amb làser. Aquesta, només afecta les cèl·lules canceroses i només en aquella zona irradiada, per tant, és un mètode que no danya les cèl·lules sanes. Es pot seguir la teràpia gràcies a les característiques de les AuNPs. Es pot observar com, a la zona on hi havia les NPs i s'hi ha aplicat el làser, s'ha eliminat el tumor de manera eficient i no ha danyat altres teixits (figura 10) [7].

Conclusions

- El teranòstic és una eina de gran potencial pel tractament del càncer, permet que sigui més efectiu i específic. Esdevindrà el futur de la medicina personalitzada.
- Existeixen diferents nanopartícules susceptibles d'emprar-se en el teranòstic, no és una característica d'un sol tipus.
- El concepte del teranòstic està a l'ordre del dia i cada cop són més els treballs i investigacions que apareixen sobre el tema.
- Les propietats intrínseques del càncer fan que aquesta malaltia sigui molt susceptible d'ésser diana pel teranòstic amb nanopartícules, facilita molt la feina.
- S'ha de continuar investigant sobre la toxicitat de les nanopartícules emprades i tots els conjugats.

Referències

[1] Cole A J, Yang V C, David A E. Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. Trends Biotech, 2011; 29: 323-332.
 [2] Chen J, Harder V, Yurek J. Quantum-Dot Displays: Giving LEDs a Competitive Edge through Color, SID, Information Display. Disponible a: <http://informationdisplay.org/IDArchive/2013/JanuaryFebruary/FrontlineTechnologyQuantumDotDisplays.aspx>.
 [3] <http://home.skku.edu/~biomacro/bbs/sub3.php>
 [4] <http://www.medicalpress.es/georgetown-university-licencia-theranostic-teranostica-para-desarrollo-rastore/>
 [5] Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, Jon S, Kantoff P W, Langer R, Forokhzaad O C. Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. Nano Lett, 2007; 7: 3065-3070.
 [6] Lu W, Xiong C, Zhang G, Huang Q, Zhang R, Zhang J Z, Li C. Targeted photothermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres. Clin Cancer Res, 2009; 15: 876-886.
 [7] Xie J, Lee S and Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. Adv Drug Deliv Rev, 2010; 62: 1064-1079.
 [8] Hu M, Chen J Y, Li Z Y, Au L, Hartland G V, Li X D, Marquez M, Xia Y N. Gold nanostructures: engineering their plasmonic properties for biomedical applications. Chem Soc Rev, 2006; 35: 1084-1094.
 [9] Nie S, Xing Y, Kim GJ, Simons JW. Nanotechnology applications in cancer. Annu Rev Biomed Eng, 2007; 9: 257-288.
 [10] Kathy Mahdoubi. Molecular Imaging. The age of theranostic nanoparticles. Disponible a: <http://www.molecularimaging.net/topics/theranostics/age-theranostic-nanoparticles?noaging=1>.
 [11] Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Duguet E. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. J Mater Chem, 2004; 14: 2161-2175.
 [12] Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, Jon S, Kantoff P W, Langer R, Forokhzaad O C. Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. Nano Lett, 2007; 7: 3065-3070.
 [13] Lu W, Xiong C, Zhang G, Huang Q, Zhang R, Zhang J Z, Li C. Targeted photothermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres. Clin Cancer Res, 2009; 15: 876-886.