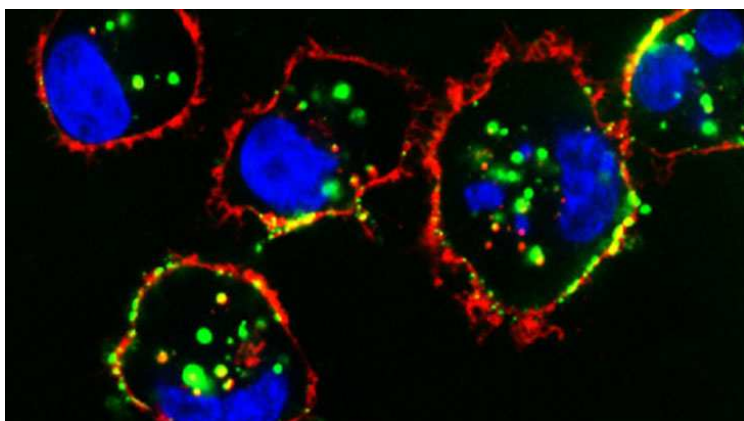


26/06/2015

## Disseny de nanopartícules proteiques dirigides al tractament del càncer de mama



La Nanomedicina té com un dels principals objectius la cerca de nanopartícules per la teràpia dirigida que siguin eficients i presentin baixa toxicitat. El grup de Nanobiotecnologia (IBB) de la UAB ha dissenyat un conjunt de cinc nanopartícules proteiques dirigides de forma específica a cèl·lules de càncer de mama. L'absència de toxicitat les converteix en potencials vehicles biocompatibles i versàtils pel transport dirigit d'agents terapèutics com ara proteïnes, fàrmacs o àcids nucleics per a la teràpia gènica.

Internalització de la proteïna FNI / II / V-GFP-H6 en les cèl·lules d'origen humà MDA-MB-231, de càncer de mama metastàtic.

Les cèl·lules mare de càncer de mama són resistents a la quimioteràpia i responsables de metàstasi i reaparicions del tumor. En aquestes cèl·lules es troba sobreexpressada (és a dir, n'hi ha una quantitat anormalment elevada) una proteïna, la CD44, un receptor d'adhesió transmembranal que participa en la interacció cèl·lula-cèl·lula i cèl·lula-matriu extracel·lular i presenta l'àcid hialurònic (HA) com a lligand natural. Generalment s'ha associat la inducció tumorigènica i la metàstasi a la presència del receptor CD44. En aquest context, s'han utilitzat diversos materials, entre ells polímers, nanotubs de carbó o nanopartícules inorgàniques i lipídiques, conjugats o recoberts d'HA per dirigir-los específicament a aquest tipus cel·lular. Malauradament, bona part d'aquestes estratègies no presenten bons resultats preliminars, doncs, a part de la toxicitat associada a aquestes nanopartícules, la proteïna CD44 no s'uneix de manera constitutiva, és a dir, constant, a HA.

A l'estudi publicat pel grup de Nanobiotecnologia de la UAB s'han dissenyat vehicles proteics basats en proteïnes multifuncionals creades a partir de la unió seqüencial de dominis amb diferents funcions biològiques que, gràcies als seus dominis terminals catiónics, tenen l'habilitat d'organitzar-se en oligòmers estructurats. S'han dissenyat i produït de forma recombinant utilitzant el sistema procariota d'*Escherichia coli* cinc proteïnes que presenten la següent seqüència de N- a C-terminal: un lligand peptídic de CD44; la proteïna GFP (*Green Fluorescent Protein*) que ens ofereix estabilitat al constructe com també el seguiment directe per fluorescència de les nanopartícules; i un *tag* de sis histidines (un dels aminoàcids que formen les proteïnes dels éssers vius) que alhora facilita la seva purificació.

La caracterització físico-química i estructural d'aquestes proteïnes mitjançant tècniques d'imatge amb el microscopi de força atòmica (AFM) o tècniques d'espectroscòpia com *Dynamic light scattering* (DLS) han permès observar que les proteïnes que presenten com a lligand de CD44 un pèptid de laminina i un pèptid de fibronectina, anomenades A5G27-GFP-H6 i FNI/II/V-GFP-H6 respectivament, s'organitzen formant nanopartícules pentamèriques d'aproximadament 13 nm de diàmetre. Una mida de nanopartícula per sobre de 7 nm sol ser adient per evadir el seu filtratge renal, mantenir-se circulant en plasma i presentar una bona biodistribució.

Des del punt de vista biofuncional, s'ha observat a través de tècniques de citometria i microscòpia confocal que aquests dos vehicles proteics són capaços d'internalitzar mitjançant endocitosi cèl·lules de càncer de mama que sobreexpressen el receptor CD44, escapar dels lisosomes i mantenir-se estables en el citoplasma. A més, s'ha demostrat l'especificitat d'entrada d'aquestes nanopartícules comparant la seva internalització en cèl·lules deficientes en CD44 i a través d'assaigs de competició amb anticossos contra aquest receptor.

A part de la caracterització estructural i funcional, mitjançant assaigs de viabilitat cel·lular s'ha descartat cap tipus de toxicitat cel·lular associada a aquestes nanopartícules proteïques. L'absència de toxicitat, la producció a gran escala i la versatilitat en el disseny racional d'aquestes proteïnes multifuncionals mitjançant bioenginyeria i producció recombinant, fa d'aquestes nanopartícules una prometedora plataforma com a vehicles pel transport dirigit d'agents terapèutics com proteïnes,

fàrmacs o àcids nucleics terapèutics per la teràpia gènica.

Aquest estudi s'ha realitzat en col·laboració amb el grup dels doctors Jaume Veciana i Simó Schwartz, de l'ICMAB i l'Institut de Recerca Vall d'Hebron respectivament.

**Esther Vázquez**

**Antonio Villaverde**

Departament de Genètica i Microbiologia

Institut de Biotecnologia i de Biomedicina "Vicent Villar Palasí"

CIBER en Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina

[esther.vazquez@uab.es](mailto:esther.vazquez@uab.es)

### Referències

[View low-bandwidth version](#)