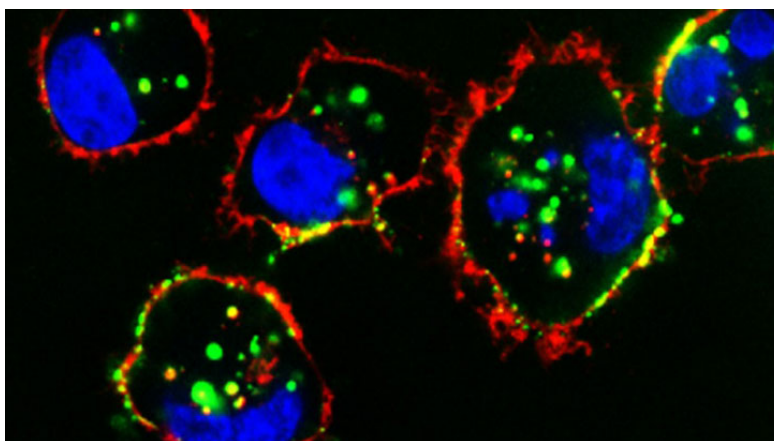


26/06/2015

## Diseño de nanopartículas proteicas dirigidas al tratamiento del cáncer de mama



La Nanomedicina tiene como uno de sus principales objetivos la búsqueda de nanopartículas para la terapia dirigida que sean eficientes y presenten baja toxicidad. El grupo de Nanobiotecnología (IBB) de la UAB ha diseñado un conjunto de cinco nanopartículas proteicas dirigidas de forma específica a células de cáncer de mama. La ausencia de toxicidad las convierte en potenciales vehículos biocompatibles y versátiles para el transporte dirigido de agentes terapéuticos tales como proteínas, fármacos o ácidos nucleicos para la terapia génica.

Internalización de la proteína FNI / II / V-GFP-H6 en las células de origen humano MDA-MB-231, de cáncer de mama metastático.

Las células madre de cáncer de mama son resistentes a la quimioterapia y responsables de metástasis y reapariciones del tumor. En estas células se encuentra sobreexpresada (es decir, hay una cantidad anormalmente elevada de ella) una proteína, la CD44, un receptor de adhesión transmembranal que participa en la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular y presenta el ácido hialurónico (HA) como ligando natural. Generalmente se ha asociado la inducción tumorigénica y la metástasis a la presencia del receptor CD44. En este contexto, se han utilizado diversos materiales, entre ellos polímeros, nanotubos de carbono o

nanopartículas inorgánicas y lipídicas, conjugados o recubiertos de HA para dirigirlos específicamente a este tipo celular. Desgraciadamente, buena parte de estas estrategias no presentan buenos resultados preliminares, pues, a parte de la toxicidad asociada a estas nanopartículas, la proteína CD44 no se une de forma constitutiva, es decir, constante, a HA.

En el estudio publicado por el grupo de Nanobiotecnología de la UAB han diseñado vehículos proteicos basados en proteínas multifuncionales creadas a partir de la unión secuencial de dominios con diferentes funciones biológicas que, gracias a sus dominios terminales catiónicos, tienen la habilidad de organizarse en oligómeros estructurados. Se han diseñado y producido de forma recombinante utilizando el sistema procariota de *Escherichia coli* cinco proteínas que presentan la siguiente secuencia de N- a C-terminal: un ligando peptídico de CD44; la proteína GFP (*Green Fluorescent Protein*) que nos ofrece estabilidad al constructo como el seguimiento directo por fluorescencia de las nanopartículas; y un *tag* de seis histidinas (uno de los aminoácidos que forman las proteínas de los seres vivos) que a su vez facilita su purificación.

La caracterización físico-química y estructural de estas proteínas mediante técnicas de imagen con el microscopio de fuerza atómica (AFM) o técnicas de espectroscopia como *Dynamic light scattering* (DLS) han permitido observar que las proteínas que presentan como ligando de CD44 un péptido de laminina y un péptido de fibronectina, llamadas A5G27-GFP-H6 y FNI / II / V-GFP-H6 respectivamente, se organizan formando nanopartículas pentaméricas de aproximadamente 13 nm de diámetro. Un tamaño de nanopartícula por encima de 7 nm suele ser adecuado para evadir su filtrado renal, para estar circulando en plasma y presentar una buena biodistribución.

Desde el punto de vista biofuncional, se ha observado a través de técnicas de citometría y microscopía confocal que estos dos vehículos proteicos son capaces de internalizar mediante endocitosis células de cáncer de mama que sobreexpresan el receptor CD44, escapar de los lisosomas y mantenerse estables en el citoplasma. Además, se ha demostrado la especificidad de entrada de estas nanopartículas comparando su internalización en células deficientes en CD44 y a través de ensayos de competición con anticuerpos contra este receptor.

Aparte de la caracterización estructural y funcional, mediante ensayos de viabilidad celular se ha descartado ningún tipo de toxicidad celular asociada a estas nanopartículas proteicas. La ausencia de toxicidad, la producción a gran escala y la versatilidad en el diseño racional de estas proteínas multifuncionales mediante bioingeniería y producción recombinante, hace de estas nanopartículas una prometedora plataforma como vehículos para el transporte dirigido de agentes terapéuticos como proteínas, fármacos o ácidos nucleicos terapéuticos para la terapia génica.

Este estudio se ha realizado en colaboración con el grupo de los doctores Jaume Veciana y Simón Schwartz, del ICMB y el Instituto de Investigación Vall d'Hebron respectivamente.

**Esther Vázquez**

**Antonio Villaverde**

Departamento de Genética y Microbiología

Instituto de Biotecnología y de Biomedicina "Vicent Villar Palasí"

CIBER en Bioingeniería, Biomaterials i Nanomedicina

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

### Referencias

Pesarrodona, M.; Ferrer-Miralles, N.; Unzueta, U.; Gener, P.; Tatkiewicz, W.; Abasolo, I.; Ratera, I.; Veciana, J.; Schwartz, S. Jr.; Villaverde, A.; Vazquez, E. Intracellular targeting of CD44<sup>+</sup> cells with self-assembling, protein only nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*.2014, vol. 473, num. 1-2, p. 286-95. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.016.

[View low-bandwidth version](#)