

ARTÍCULO ORIGINAL

Diseño de coloides para el transporte específico de fármacos a células diana mediante procesos de reconocimiento molecular**Formulation of drug nanocarriers to target cells by molecular recognition processes****Martínez-Soler GI, Pérez-Artacho B, Sáez-Fernández E, Ruiz MA, Arias JL***

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Campus Universitario de Cartuja, s/n, 18071 Granada, España. Tfno.: (+34) 958 24 39 02. Fax: +34 958 248 958

jlarias@ugr.es**RESUMEN**

Los agentes quimioterápicos utilizados en la actualidad tienen una especificidad muy escasa por las células malignas, lo que reduce su eficacia clínica y aumenta la incidencia de reacciones adversas severas. Se han investigado diferentes soluciones para este problema, p. ej., la introducción de modificaciones químicas en la estructura molecular del antitumoral y el desarrollo de coloides para el transporte de principios activos. Así se pretende aumentar la localización/acumulación del fármaco en la masa tumoral y, de esta forma, la eficacia anticancerosa, junto con una minimización de la incidencia y severidad de los efectos adversos. Esta última estrategia sólo logra aumentar la eficacia de la quimioterapia en el tratamiento de tumores asociados al sistema fagocítico mononuclear. Recientemente, el transporte activo de fármacos basado en procesos de reconocimiento molecular (transporte mediado por ligandos) ha recibido especial interés en el tratamiento del cáncer. En este trabajo investigamos las estrategias más importantes de transporte de fármacos basadas en procesos de reconocimiento molecular, analizando sus posibilidades reales en clínica.

PALABRAS CLAVE: coloides; farmacoterapia; interacciones antígeno-anticuerpo; interacciones ligando-receptor; nanopartículas; transporte activo de fármacos

ABSTRACT

Conventional chemotherapy relies on the premise that rapidly proliferating cancer cells should be easily killed by a chemotherapy agent. However, these molecules have almost negligible specificity, resulting in very low activity, and severe side effects. In order to beat this challenge, several approaches, e.g., chemical modifications and development of colloids for drug delivery, have been proposed to improve drug localization at the tumor region and, hence, to increase anti-tumor efficacy, while reducing systemic side effects. The latter strategy has merely led to improved chemotherapy in tumors located in the mononuclear phagocyte system (MPS). Recently, the formulation of colloids for active drug targeting through molecular recognition processes (ligand-mediated drug delivery) has gained important attention for the delivery of anticancer drugs to tumors. In this work we investigate the most significant strategies for drug targeting to specific tissues based on molecular recognition processes. Additionally, we carefully analyze the real possibilities of such nanostrategy in drug delivery.

KEYWORDS: active targeting; antibody-antigen interactions; colloids; drug delivery; ligand-receptor interactions; nanoparticles; pharmacotherapy.

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 267-271.

INTRODUCCIÓN

Para combatir con mayor efectividad el cáncer es necesario aumentar nuestros conocimientos sobre su fisiopatología, descubrir nuevos agentes anticancerosos y desarrollar nuevas tecnologías biomédicas. Actualmente, la terapéutica del cáncer se ha convertido en un campo multidisciplinar que requiere de una estrecha colaboración entre científicos. En este contexto, la terapéutica basada en la nanomedicina ha surgido como una aproximación al problema de la falta de especificidad de los agentes quimioterápicos¹⁻⁵.

Entre los diferentes tipos de nanosistemas transportadores de fármacos podemos destacar las nanopartículas de tamaño inferior a 100 nm, localizándose el principio activo disperso en su matriz. Las micelas poliméricas presentan un especial interés por su estructura esférica con un núcleo hidrófobo que aumenta la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, y una cubierta exterior hidrófila que permite su circulación extendida en el organismo⁶. Los liposomas son vesículas esféricas formadas por una o varias bicapas de fosfolípidos, que rodean un núcleo hidrófilo que engloba al principio activo⁷. Todos estos materiales pueden ser “decorados” superficialmente con cadenas de poli(etilenglicol) (PEG) o con ligandos específicos de receptores de las células diana. Los dendrímeros son macromoléculas altamente ramificadas con una estructura tridimensional⁸. Sus brazos crecen desde el núcleo hacia el exterior mediante reacciones de polimerización, donde el fármaco se encuentra unido mediante interacción química.

La PEGilación de estos nanotransportadores consiste en la incorporación en su superficie de cadenas de PEG, para protegerlos frente a su captación por el sistema retículo-endotelial, además de proporcionarles una mayor semivida plasmática. La capa de protección hidrófila creada alrededor de las nanopartículas genera un impedimento estérico que evita su interacción con las opsoninas, bloqueando y retrasando el proceso de opsonización⁹.

En este trabajo investigamos las estrategias más importantes de transporte de fármacos basadas en procesos de reconocimiento molecular, analizando sus posibilidades reales en clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para lograr este objetivo, analizaremos los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* en el desarrollo de estas nanoplataformas transportadoras de fármacos, y los resultados obtenidos mediante revisión bibliográfica (bases de datos: THOMSON, PUBMED, HCAPLUS, REGISTRY, etc.).

Transporte activo de fármacos mediado por interacciones ligando-receptor

En esta estrategia de transporte activo los ligandos específicos (de receptores sobre expresados en la superficie de las células diana) son incorporados en la superficie de los nanotransportadores para asegurar la acumulación de las nanopartículas en la región tumoral (intersticio o vasos sanguíneos)^{10,11}. Estos ligandos son específicos de receptores

sobreexpresados en las células malignas o en la vasculatura tumoral (y no en los tejidos sanos), siendo importantes para el mecanismo de captación celular. De esta manera, los procesos de endocitosis celular de las nanopartículas se verán favorecidos, aumentando el efecto terapéutico de la molécula anticancerosa. Los ligandos pueden ser anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos o ligandos de otra naturaleza (peptídica o no). La afinidad de los ligandos por sus receptores influye en la capacidad de penetración en el tumor.

Transporte basado en anticuerpos monoclonales (mAbs). El descubrimiento de antígenos que se sobreexpresan en la superficie de las células tumorales, llevó a la idea de utilizar determinados anticuerpos como marcadores selectivos de las células tumorales, permitiendo diferenciar entre tejidos enfermos y sanos. Los mAbs que muestran una mayor especificidad de unión a los antígenos específicos de las células cancerosas, cumplen con esta función. Estos mAbs pueden ser usados como vehículos específicos de agentes citotóxicos. Los mAbs se unen a los antígenos de las células del cáncer y el conjugado resultante es introducido en la célula mediante endocitosis mediada por ligandos, seguido de la liberación de la dosis de fármaco a nivel intracelular¹²⁻¹⁵.

Transporte basado en el uso de péptidos. El uso de determinados péptidos cuyas secuencias son reconocidas por receptores asociados al tumor, es una perspectiva interesante en el transporte específico de fármacos quimioterápicos mediante nanopartículas^{16,17}.

Transporte basado en la utilización de ácido fólico y derivados. El ácido fólico es una biomolécula importante en la formación de nuevas células porque participa en la biosíntesis de las bases nucleotídicas. Existen 2 tipos de receptores de membrana del ácido fólico (FR- α y FR- β). La expresión de estos receptores en tejidos normales es muy baja y queda restringida a determinados tipos de células epiteliales como la placenta, plexo coroideo, pulmones, tiroides y riñones. Sin embargo, estos receptores se sobreexpresan en numerosos tumores, particularmente en cáncer de ovario y de endometrio. Diversos estudios avalan que los nanosistemas transportadores de fármacos decorados superficialmente con restos de folato como ligando, demuestran una muy alta afinidad por las células tumorales en comparación con células normales¹⁰.

Transporte basado en el uso de transferrina. La transferrina es una glicoproteína sérica que transporta hierro hasta las células mediante su interacción con receptores celulares específicos y consecuente internalización celular mediante endocitosis. Estos receptores se encuentran sobreexpresados en la superficie de las células cancerosas, pudiendo llegar a ser cien veces superior su expresión en comparación con células sanas. Numerosas investigaciones han demostrado una mayor actividad antitumoral en aquellas nanomedicinas modificadas superficialmente con este tipo de biomolécula¹⁸⁻²⁰.

CONCLUSIONES

El transporte de fármacos mediante reconocimiento molecular (interacciones ligando-receptor o antígeno-anticuerpo) asegura la llegada del principio activo a las células diana. Esto se logra mediante conjugación química del coloide con ligandos específicos de los receptores expresados en la superficie de las células tumorales. La internalización celular de las nanopartículas es mediada por receptores de la superficie celular. Quizás, los coloides conjugados con anticuerpos monoclonales ofrezcan los mejores resultados preclínicos. También es muy interesante la utilización de ligandos específicos de proteínas de la pared celular (p. ej., receptores folato), o de las células endoteliales de la neovascularización tumoral (p. ej., receptores de integrinas). Estas estrategias utilizan integrinas, anticuerpos monoclonales, folatos (ácido fólico), transferrina, aptámeros y péptidos, principalmente. En la actualidad, todavía es necesario un mayor estudio de los aspectos fisicoquímicos, estabilidad, toxicidad y comportamiento *in vivo* de estos nanomateriales “funcionalizados” superficialmente, antes de introducirlos definitivamente en clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho K, Wang X, Nie S, Chen ZG, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 1310-1316.
2. Park JH, Lee S, Kim JH, Park K, Kim K, Kwon IC. Polymeric nanomedicine for cancer therapy. *Prog. Polym. Sci.* 2008; 33: 113-137.
3. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005; 19: 311-330.
4. Bae YH. Drug targeting and tumor heterogeneity. *J. Control. Release* 2009; 133: 2-3.
5. Hillaireau H, Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66: 2873-2896.
6. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 688-701.
7. Malam Y, Loizidou M, Seifalian AM. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30: 592-599.
8. Nanjwade BK, Bechra HM, Derkar GK, Manvi FV, Nanjwade VK. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009; 38: 18-196.
9. Owens III DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 2006; 307: 93-102.
10. Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 750-763.
11. Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60: 1615-1626.
12. Kirpotin DB, Drummond DC, Shao Y, Shalaby MR, Hong K, Nielsen UB, Marks JD, Benz CC, Park JW. Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models. *Cancer Res.* 2006; 66: 6732-6740.
13. Lopes de Menezes DE, Pilarski LM, Allen TM. In vitro and in vivo targeting of immunoliposomal doxorubicin to human B-cell lymphoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 3320-3330.
14. Hatakeyama H, Akita H, Ishida E, Hashimoto K, Kobayashi H, Aoki T, Yasuda J, Obata K, Kikuchi H, Ishida T, Kiwada H, Harashima H. Tumor targeting of doxorubicin by anti-MT1-MMP antibody-modified PEG liposomes. *Int. J. Pharm.* 2007; 194-200.
15. Gosk S, Moos T, Gottstein C, Bendas G. VCAM-1 directed immunoliposomes selectively target tumor vasculature in vivo. *Biochim. Biophys. Acta* 2008; 1778: 854-863.
16. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7794-7803.
17. Miele E, Spinelli G, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int. J. Nanomedicine* 2009; 4: 99-105.
18. Iinuma H, Maruyama K, Okinaga K, Sasaki K, Sekine T, Ishida O, Ogiwara N, Johkura K, Yonemura Y. Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transferrin-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 2002; 99: 130-137.
19. Kobayashi T, Ishida T, Okada Y, Ise S, Harashima H, Kiwada H. Effect of transferrin receptor-targeted liposomal doxorubicin in P-glycoprotein-mediated drug resistant tumor cells, *Int. J. Pharm.* 2007; 329: 94-102.
20. Daniels TR, Delgado T, Helguera G, Penichet ML. The transferrin receptor part II: targeted delivery of therapeutic agents into cancer cells. *Clin. Immunol.* 2006; 121: 159-176.