

**ARTÍCULO ORIGINAL****Diagnóstico y terapia del cáncer mediante magnetosomas****Cancer therapy and diagnosis by magnetosomes****Muñoz-Jiménez A\*, Clares B, 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.

[aniyamj@correo.ugr.es](mailto:aniyamj@correo.ugr.es)

---

**RESUMEN**

Los magnetosomas (magnetoliposomas) han permitido en los últimos años un gran avance en la terapia del cáncer, gracias a su capacidad para transportar de forma eficiente diferentes agentes quimioterápicos hasta la masa tumoral. Estos sistemas no sólo se usan en el transporte de fármacos sino que también presentan importantes posibilidades en el diagnóstico de esta severa enfermedad, en terapia génica (transfección magnética o magnetofección) y en hipertermia. Sin embargo, su destino biológico, una vez que son administrados, se encuentra fuertemente condicionado por su geometría y propiedades fisicoquímicas. El presente trabajo se centra en la investigación de los principales aspectos relacionados con el diseño y utilización clínica de los magnetosomas. En concreto, estrategias de formulación, biocompatibilidad, toxicidad y situación actual a nivel preclínico.

**PALABRAS CLAVE:** agente de contraste; cáncer; hipertermia; magnetismo; magnetosomas (magnetoliposomas); quimioterapia; transporte de fármacos

---

**ABSTRACT**

During the last years, magnetosomes (magnetoliposomes) have contributed to a significant improvement in cancer therapy, thanks to their capability to transport very efficiently the antitumor drug dose to the malignant cells. Interestingly, these systems also offer very promising possibilities in cancer diagnosis, gene therapy (magnetic transfection or magnetofection), and hyperthermia. However, the biological fate of magnetosomes, upon administration, is markedly conditioned by their geometry and physicochemical properties. This work is focussed on the investigation of the main aspects related to the engineering and clinical use of liposomes. Concretely, formulation strategies, biocompatibility, toxicity, and current state of the art at the preclinical level.

**KEYWORDS:** cancer; chemotherapy; contrast agent; drug delivery; hyperthermia; magnetism; magnetosomes (magnetoliposomes).

---

---

## INTRODUCCIÓN

Las quimioterapia está limitada por una escasa selectividad por la masa tumoral, consecuencia de las malas propiedades farmacocinéticas de las moléculas antitumorales (principalmente, rápido aclaramiento y biodegradación). De esta manera, las altas dosis a utilizar de estos principios activos para obtener un efecto antitumoral adecuado, incrementan la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas. Por otro lado, las características fisiológicas de la masa tumoral también contribuyen al fallo de la quimioterapia<sup>1</sup>.

En los últimos años se ha postulado que la utilización de coloides magnéticos con adecuada capacidad de respuesta a gradientes magnéticos aplicados puede ser de gran utilidad en el tratamiento del cáncer<sup>2,3</sup>. Los coloides magnéticos biodegradables formulados en la actualidad se caracterizan por una estructura constituida por un núcleo magnético (principalmente, un óxido de hierro: magnetita, maghemita) y un recubrimiento polimérico o lipídico. Con su utilización, se pretende mejorar el efecto antitumoral del agente quimioterápico vehiculizado, al conseguir la acumulación exclusiva en el lugar de acción de la dosis administrada, así como la minimización de la toxicidad asociada y derivada de una extensa biodistribución<sup>3</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Basándonos en la búsqueda en las principales bases de datos disponibles (PUBMED, HCAPLUS, THOMSON, REGISTRY, etc.) se ha realizado una extensa revisión bibliográfica cuyos resultados han sido analizados según nuestra experiencia en el diseño de coloides con capacidad para responder a estímulos magnéticos.

## RESULTADOS

La asociación de fármacos antitumorales a coloides para el tratamiento del cáncer permite aumentar la eficacia de la quimioterapia y disminuir la toxicidad asociada<sup>1</sup>. Numerosos trabajos han descrito que esta mejora del efecto farmacológico es consecuencia de una acumulación específica de la dosis administrada en el intersticio tumoral y de una prolongación de las células tumorales al agente anticancerígeno<sup>4,5</sup>.

Un nanosistema transportador debe tener las siguientes propiedades para ser usado en la quimioterapia del cáncer: *i*) la habilidad de transportar adecuadas cantidades de fármaco; *ii*) pequeño tamaño (preferiblemente inferior a 100 nm, y nunca superior a 500 nm) para asegurar una extensa extravasación dentro de la masa tumoral; *iii*) estabilidad física y protección frente a la degradación; y, *iv*) máxima biocompatibilidad y mínima antigenicidad<sup>3,6</sup>.

Estos sistemas no sólo se usan en el transporte de fármacos, además pueden ser utilizados para: la detección de células tumorales, como agentes de contraste para el diagnóstico de tumores mediante resonancia magnética de imagen, como transportadores de genes a células diana (magnetofección), y como agentes antitumorales *per se* por su comportamiento hipertérmico frente a gradientes electromagnéticos alternos<sup>7-11</sup>.

### **Magnetosomas en el tratamiento y diagnóstico del cáncer: principios básicos**

Los micro- y nano-sistemas transportadores magnéticos de fármacos denominados magnetoliposomas o magnetosomas son capaces de transportar el agente antitumoral al lugar diana ya que la utilización de un gradiente magnético permite su direccionabilidad *in vivo*. Estos sistemas modifican de manera muy eficiente las características farmacocinéticas y la biodistribución de las moléculas quimioterápicas, permitiéndole al fármaco ser localizado específicamente en el lugar de acción sin alcanzar concentraciones activas en plasma. Una vez que estos sistemas llegan al lugar de acción, la liberación de fármaco puede ocurrir por simple difusión o por mecanismos que requieran actividad enzimática o cambios en las condiciones fisiológicas (pH, osmolaridad, temperatura, etc.)<sup>12-14</sup>.

En cuanto a la composición, estos transportadores magnéticos están constituidos por núcleos de óxido de hierro. De entre ellos, la magnetita es ampliamente utilizada por su prácticamente nula toxicidad y por su más que adecuada respuesta a gradientes magnéticos. En cuanto a la matriz liposomal, ésta será la encargada del transporte de la dosis adecuada de fármaco. Si los núcleos de óxido de hierro además son superparamagnéticos, podrán: *i*) ser visualizados mediante técnicas de resonancia magnética de imagen (RMI), al ser capaces de reducir los tiempos de relajación  $T_1$  y  $T_2$ ; y, *ii*) generar calor al ser expuestos a un gradiente electromagnético alterno (efecto hipertérmico). De esta manera, el magnetosoma estará en condiciones de permitir el diagnóstico del cáncer (al actuar como agente de contraste de RMI) y de tratar este proceso maligno mediante dos mecanismos de acción complementarios (hipertermia y mejora de la actividad de la quimioterapia). Este efecto hipertérmico puede ser utilizado incluso para activar el comienzo del proceso de liberación del fármaco transportado (liberación controlada)<sup>3</sup>.

### **Magnetosomas: requisitos de diseño**

La utilización de los magnetosomas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer depende en gran medida de sus características intrínsecas, y no sólo de las propiedades del gradiente magnético aplicado<sup>3,15,16</sup>. Se requiere una morfología esférica, un tamaño inferior a 200 nm, hidrofilia [alcanzable mediante la incorporación en su superficie de cadenas hidrófilas: poloxámeros, poli(etilenglicol)] y carga eléctrica superficial nula o prácticamente nula. De esta manera, se asegurará su supervivencia en plasma (retraso del reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear) y una extensa extravasación al interior del tumor. La utilización de implantes magnéticos para el guiado *in vivo* de estos materiales puede ser de especial ayuda si la masa tumoral se encuentra en zonas profundas del organismo<sup>17</sup>. Otros aspectos importantes son la vía de administración y el sistema vascular característico de la

región diana. Por último, también se pueden incorporar en la superficie de los magnetosomas ligandos específicos de receptores sobreexpresados en la superficie de la célula maligna o en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan la masa cancerosa. Entre estos ligandos destacan: integrinas, anticuerpos monoclonales, transferrina, ácido fólico, aptámeros, por citar algunos ejemplos<sup>18,19</sup>.

De forma general, el procedimiento seguido normalmente para la vehiculización del agente antitumoral en estos compuestos magnéticos implica la adición del fármaco durante la síntesis del coloide magnético, disolviéndolo en una de las fases: la fase no acuosa donde está presente el material disuelto que será usado para envolver el núcleo magnético, o la fase acuosa que contiene partículas magnéticas<sup>3</sup>.

A pesar de la más que prometedora utilidad de los magnetoliposomas en el tratamiento y diagnóstico del cáncer, todavía son precisos importantes avances en su tecnología como, más significativamente<sup>3</sup>: *i*) encontrar nuevas rutas de síntesis para asegurar una geometría y propiedades fisicoquímicas apropiadas, que eviten fenómenos de agregación *in vivo* y embolización tras la eliminación del campo magnético; *ii*) un óptimo control de la biodistribución y del tiempo de residencia de este sistema transportador en el lugar diana; *iii*) control en tiempo real de la cinética de liberación del fármaco (liberación controlada); y, *iv*) la extrapolación de los resultados desde modelos animales a humanos requiere más estudios de caracterización, toxicidad y biodistribución.

## CONCLUSIONES

Debido a las limitaciones que presenta la terapia del cáncer convencional, en los últimos años se ha postulado la posibilidad de emplear coloides magnéticos que respondan adecuadamente a gradientes magnéticos. Con su utilización se podría mejorar el efecto antitumoral de los agentes quimioterápicos gracias a su acumulación selectiva en el lugar diana, lo que permitiría utilizar dosis menores (disminuyendo así la toxicidad) y aumentar el tiempo de contacto entre el fármaco y la célula maligna.

La formulación de magnetosomas biodegradables está basada principalmente en la síntesis de nanosistemas constituidos por un núcleo de óxido de hierro superparamagnético y una matriz liposomal. Entre las ventajas añadidas de estos nanocompuestos se encuentran su utilidad como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen y como agentes para la generación de un efecto hipertérmico.

Si bien se han logrado resultados preclínicos muy prometedores, todavía es preciso un mayor esfuerzo investigador para optimizar aspectos básicos de su formulación (estabilidad, toxicidad, destino biológico, transporte de fármacos) que permitan su completa introducción en la práctica clínica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Arias JL. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* 2008; 13: 2340-69.
2. Jain TK, Morales MA, Sahoo SK, Leslie-Pelecky DL, Labhasetwar V. Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. *Mol. Pharmacol.* 2005; 2: 194-205.
3. Duran JDG, Arias JL, Gallardo V, Delgado AV. Magnetic colloids as drug vehicles. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97: 2948-83.
4. Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008; 7: 771-82.
5. Kreuter J, Gelperina S. Use of nanoparticles for cerebral cancer. *Tumori* 2008; 94: 271-7.
6. Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Elst LV, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.* 2008; 108: 2064-110
7. Dobson, J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Develop. Res.* 2006; 67: 55-60.
8. Meincke M, Schlorf T, Kossel E, Jansen O, Glueer CC, Mentlein R. Iron oxide-loaded liposomes for MR imaging. *Front. Biosci.* 2008; 13:4002-8.
9. Sun C, Lee JSH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR Imaging and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60: 1252-65.
10. Ino K, Kawasumi T, Ito A, Honda H. Plasmid DNA transfection using magnetite cationic liposomes for construction of multilayered gene-engineered cell sheet. *Biotechnol. Bioeng.* 2008; 100: 168-76.
11. Schillinger U, Brill T, Rudolph C, Huth S, Gersting S, Krotz F, et al. Advances in magnetofection - magnetically guided nucleic acid delivery. *J. Magn. Magn. Mater.* 2005; 293: 501-8.
12. Zhu L, Huo Z, Wang L, Tong X, Xiao Y, Ni K. Targeted delivery of methotrexate to skeletal muscular tissue by thermosensitive magnetoliposomes. *Int. J. Pharm.* 2009; 370: 136-43.
13. Wagner E. Programmed drug delivery: Nanosystems for tumor targeting. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2007; 7: 587-93.
14. Kumar A, Jena PK, Behera S, Lockey RF, Mohapatra S, Mohapatra S. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted delivery. *Nanomed.* 2010; 6:64-9.
15. Maver U, Bele M, Makovec D, Čampelj S, Jamnik J, Gaberšček M, et al. Incorporation and release of drug into/from superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.* 2009; 321:3187-92
16. Perlstein B, Ram Z, Daniels D, Ocherashvilli A, Roth Y, Margel S, et al. Convection-enhanced delivery of maghemite nanoparticles: Increased efficacy and MRI monitoring. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 153-61.
17. Grief AD, Richardson G. Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery. *J. Magn. Magn. Mater.* 2005; 293: 455-63.
18. Arruebo M, Fernandez-Pacheco R, Ibarra MR, Santamaría J. Magnetic nanoparticles for drug delivery applications. *Nanotoday* 2007; 2: 22-32.
19. Avilés MO, Ebner AD, Ritter JA. In vitro study of magnetic particle seeding for implants assisted-magnetic drug targeting. *J. Magn. Magn. Mater.* 2008; 320: 2640-6.