

ARTÍCULO ORIGINAL

Teragnosis: un nuevo concepto en el tratamiento del cáncer

Theragnosis: a new concept in cancer treatment

Sáez-Fernández E*, Pérez-Artacho B, Martínez-Soler GI, Gallardo V, 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.

*evasaez@correo.ugr.es

RESUMEN

El desarrollo de sistemas coloidales constituidos por un núcleo de óxido de hierro ha generado un importante interés en el transporte de fármacos y genes. Esto es debido a la capacidad de estos nanosistemas de ser guiados por gradientes magnéticos internos o externos hasta el lugar de acción. Cuando este núcleo magnético está constituido por nanopartículas de óxido de hierro ultrapequeñas (diámetro < 20 nm), el coloide compuesto adquiere la capacidad de ser utilizado como agente de contraste en resonancia magnética de imagen (RMI). Este revolucionario concepto de agente teragnóstico (terapia + diagnóstico) se postula como sumamente eficaz en el tratamiento y diagnóstico simultáneo de patologías de elevada morbi-mortalidad como el cáncer. Pretendemos así determinar las posibilidades reales de desarrollar nanoplateformas que combinen la vehiculización adecuada de fármacos, una actividad antitumoral eficiente y una utilidad clara como agentes de contraste en RMI. La casi totalidad de los estudios de desarrollo de estos nanosistemas han sido realizados *in vitro*. De esta manera, para demostrar las posibilidades tan prometedoras que ofrece la nanoteragnosis *in vivo* son necesarias profundas investigaciones sobre estas nanoplateformas funcionales.

PALABRAS CLAVE: agente teragnóstico; cáncer; coloides; diagnóstico; terapéutica; transportadores de fármacos.

ABSTRACT

The introduction of nanotechnology into pharmacology ("nanomedicine") has revolutionized the drug delivery field, allowing the appearance of new treatments with improved efficacy. These nanodevices can be exploited for anticancer therapy as a means to administer the drug and/or gene into the body in a controlled manner, and to deliver it to the tumor. In this investigation we analyze the real possibilities in the development of nanotechnologies which combine sufficient drug loading, targeted anticancer activity, and imaging capabilities (i.e., "nanotheragnostics"). In recent years, much attention has been paid to the development of iron oxide core-based nanoparticles for drug/gene delivery applications [3], taking advantage of the unique ability of magnetic particles to be guided by a magnetic gradient. There are not many reports in the literature concerning the development of multifunctional drug delivery systems with both magnetic responsiveness and diagnostic imaging capabilities. Surprisingly, these studies were focused on the investigation of diagnostic and therapeutic functions independently, and, moreover, were performed *in vitro*, with no clear-cut *in-vivo* proof of concept of combined imaging and therapeutic activity. It is certain that extensive *in-vivo* investigations are essential to definitively demonstrate the promise of "nanotheragnostic" as a cutting edge multifunctional platform in cancer therapy.

KEYWORDS: cancer; diagnostic; therapeutic; colloids; drug carrier; drug delivery; theragnostic.

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

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

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 177-181.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha comenzado a asociar la nanotecnología con la farmacología (“nanomedicina”), lo que ha revolucionado la farmacoterapia de los pacientes, apareciendo nuevos tratamientos con mayor eficacia^{1,2}. Los nanodispositivos utilizados en la terapia antitumoral como medio para la administración controlada de fármacos, logran acumular selectivamente el agente quimioterápico en el tumor³. La completa introducción de la nanotecnología en el tratamiento del cáncer encuentra todavía serias limitaciones. Esto explica el reducido número de nanomedicinas que se encuentra comercializado hasta el momento, a pesar de los numerosos trabajos publicados en importantes revistas científicas. Por lo tanto, puede decirse que hay una necesidad apremiante de nuevas ideas capaces de revolucionar el transporte de fármacos hasta la célula maligna, para así lograr un tratamiento eficaz del cáncer.

En este trabajo pretendemos analizar las posibilidades reales de desarrollar nanoplataformas que combinen una capacidad adecuada de vehiculización de fármacos, una optimización de la actividad antitumoral de éstos, y una mejora de las técnicas de RMI al actuar *per se* como agente de contraste: nanoteragnosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Partiendo de nuestra experiencia en esta área del conocimiento, realizamos una exhaustiva búsqueda bibliográfica (bases de datos: HCAPLUS, THOMSON, PUBMED, REGISTRY, etc.), analizando los resultados sobre aplicabilidad de este revolucionario concepto en el tratamiento de enfermedades de gran morbi-mortalidad, p. ej., el cáncer.

Teragnosis

Los tratamientos de enfermedades graves se encuentran limitados generalmente por una ineficacia terapéutica (como consecuencia de la baja cantidad de fármaco que llega a la región de interés) y por la alta incidencia de efectos secundarios graves asociados al uso de medicamentos convencionales. Para solventar estas dificultades, los esfuerzos en investigación se han centrado en el descubrimiento de nuevos agentes activos para el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, como consecuencia de las propiedades físico-químicas de estos fármacos, no se ha conseguido disminuir su toxicidad y mejorar su acumulación en el lugar exacto de acción ya sea a nivel celular o tisular.

La nanotecnología, la ingeniería y la fabricación de materiales a escala atómica y molecular, se encuentra en la vanguardia de los nuevos conceptos terapéuticos y de diagnóstico en todos los ámbitos de la medicina. Su aplicación en farmacoterapia ha revolucionado la administración de fármacos, lo que permite la aparición de nuevos tratamientos que mejoran su especificidad y su índice terapéutico, como consecuencia del progreso real en la liberación específica en cuanto a tiempo y espacio de cualquier droga, en

el lugar deseado. Por lo tanto, los nuevos transportadores de fármacos han demostrado resultados muy prometedores en el tratamiento de enfermedades graves, principalmente cáncer, enfermedades cardiovasculares y las enfermedades inmunológicas, pero también en la inflamación, el dolor, las enfermedades infecciosas y enfermedades metabólicas⁴.

A raíz de las estrategias de transporte activo y pasivo de fármacos para los tratamientos sistémicos o locales, se ha conseguido que los nanotransportadores convencionales de fármacos: *a)* protejan a cualquier fármaco de su degradación, mejorando así su estabilidad física, química y biológica; *b)* modifiquen el perfil farmacocinético del principio activo, minimizando así sus efectos secundarios; *c)* aumenten la absorción del fármaco, facilitando su difusión a través de membranas biológicas; *d)* mejoren la penetración y distribución intracelular; y, *e)* optimicen el cumplimiento terapéutico del paciente y su calidad de vida. Estas ventajas tan prometedoras han ocasionado un incremento de la precisión de los tratamientos clásicos y, como consecuencia, se han comercializado diferentes nanosistemas de administración de fármacos en las últimas décadas.

Sin embargo, es necesario que se sigan haciendo esfuerzos para descubrir nuevos nanomateriales capaces de transportar *in vivo* el fármaco de forma adecuada, y de mejorar la posible “nanotoxicidad” asociada a estos materiales. Los estudios farmacocinéticos serán de gran interés para dilucidar los procesos implicados en la liberación del fármaco en el lugar de acción y cómo se ven éstos influenciados por la composición de las nanopartículas. Del mismo modo, la comprensión de las alteraciones biológicas que causan enfermedades ayudará definitivamente a progresar en la identificación más precisa de nuevas dianas y a entrar en la era de la terapia génica. Otros desafíos menores condicionan el crecimiento de la nanotecnología para aplicaciones médicas, también relacionados con los costes y los procedimientos de registro.

Considerando el estado actual de las técnicas, se espera que estas mejoras vengan acompañadas de la introducción de nuevos materiales que conseguirán que el principio activo llegue al lugar de acción, que actúe durante un periodo de tiempo controlado, realizándose su liberación en el momento deseado⁵. Se ha propuesto el desarrollo de nanosistemas multifuncionales para el diagnóstico *in vivo* de procesos patológicos y para conducir al fármaco hasta el lugar de acción⁶. El uso de estos nanosistemas multifuncionales permitirá, en combinación con las ventajas derivadas de la administración del fármaco de forma específica en el lugar de acción, la visualización del lugar dónde se produce la acumulación del fármaco mediante la co-utilización de técnicas de imagen, y una validación en tiempo real de la estrategia de transporte *in vivo* del fármaco⁷. Estas nuevas nanoplataformas, llamados nanosistemas teragnósticos, permitirán la detección precoz de las enfermedades, la monitorización simultánea de éstas mediante la obtención de imágenes ultra-sensibles, y el tratamiento “dirigido” para conseguir una toxicidad mínima. Por ejemplo, el cáncer evoluciona inevitablemente en respuesta a la terapia y, por lo tanto, un análisis continuo de la eficacia de la estrategia de transporte del fármaco sería de gran utilidad para realizar un ajuste inteligente de ésta⁸. Por otra parte, la teragnosis será un componente esencial de la terapia personalizada ante la enorme heterogeneidad intra- e inter-enfermedad, y para identificar a los

pacientes que mejor responderán a un tratamiento determinado (incluso siguiendo la evolución de esta respuesta).

Este enfoque también puede acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos, mientras que reduce los costes y riesgos asociados. Mediante estas nanoherramientas de RMI, podremos realizar un seguimiento adecuado y en tiempo real de la biodistribución de las nanopartículas, para comprobar la localización del fármaco en el lugar de acción y realizar un seguimiento de la farmacoterapia^{9, 10}.

A pesar de las posibilidades tan importantes que ofrecen estos agentes teragnósticos, las investigaciones desarrolladas en este sentido son todavía escasas. Además, estos trabajos se centran aún en analizar *in vitro* la capacidad de transporte del fármaco por estas nanoplataformas multifuncionales, incluyendo técnicas de diagnóstico de imagen. Por lo tanto, faltan aún investigaciones *in vivo* más extensas para demostrar definitivamente la posibilidad de este concepto tan prometedor y para poder comenzar con la práctica clínica de la teragnosis.

CONCLUSIONES

Desde hace poco, el desarrollo de nanomateriales que contienen núcleos magnéticos ha recibido especial atención en el transporte de fármacos y genes. La principal razón de este interés es la capacidad que tienen los coloides magnéticos de ser guiados mediante gradientes magnéticos. Sin embargo, casi no hay publicaciones importantes sobre coloides multifuncionales con capacidad de respuesta a estos gradientes y con utilidad como agentes de contraste en RMI. La mayoría de los trabajos publicados se limitan a describir la formulación de agentes teragnósticos constituidos por núcleos de óxido de hierro, un recubrimiento polimérico biodegradable, y ligandos específicos de receptores localizados en la superficie de células tumorales. Sorprendentemente, estos estudios se centran en investigar por separado la utilidad de estos nanomateriales en terapéutica y en diagnóstico de imagen. Además, estos trabajos se han realizado mayoritariamente *in vitro*. Cabe afirmar por lo tanto que para demostrar las posibilidades tan prometedoras que ofrece la nanoteragnosis *in vivo*, son necesarias extensas investigaciones sobre estas nanoplataformas multifuncionales en la terapia del cáncer.

BIBLIOGRAFIA

1. Couvreur P, Vauthier C. Nanotechnology: Intelligent design to treat complex disease. *Pharm. Res.* 2006; 23: 1417-1450.
 2. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* 2009; 3: 16-20.
 3. Arias JL. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* 2008; 13: 2340-2369.
 4. Shubayev VI, Pisanic II TR, Jin S. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61: 467-477.
 5. Pirolo KF, Chang EH. Does a targeting ligand influence nanoparticle tumor localization or uptake?. *Trends Biotechnol.* 2008; 26: 552-558.
 6. Jabr-Milane L, van Vlerken L, Devalapally H, Shenoy D, Komareddy S, Bhavsar M, Amiji M. Multi-functional nanocarriers for targeted delivery of drugs and genes. *J. Control. Release* 2008, 130, 121-128.
 7. del Vecchio, S; Zannetti, A; Fonti, R; Pace, L; Salvatore, M. Nuclear imaging in cancer theranostics. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007, 51, 152-163.
 8. Sumer, B; Gao, J. Theranostic nanomedicine for cancer. *Nanomed.* 2008, 3, 137-140.
 9. Pan, D; Caruthers, SD; Hu, G; Senpan, A; Scott, MJ; Gaffney, PJ; Wickline, SA; Lanza, GM. Ligand-directed nanobialys as theranostic agent for drug delivery and manganese-based magnetic resonance imaging of vascular targets. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9186-9187.
 10. Nasongkla, N; Bey, E; Ren, J; Ai, H; Khemtong, C; Guthi, JS; Chin, SF; Sherry, AD; Boothman, DA; Gao, J. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems. *Nano Lett.* 2006, 6, 2427-2430.
-