Nanotecnología para optimizar el tratamiento del cáncer de mama

Expertos de la Universidad de Buenos Aires desarrollaron nanopartículas que podrían mejorar la penetración de la droga quimioterapéutica.

Marta Susana Altemir/UBA/DICYT Según el informe 2013 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. A su vez, el cáncer de mama es el tipo más frecuente en mujeres, en países con índices medios y bajos de desarrollo. Por ejemplo, en la Argentina, es la primera causa de muerte por tumores malignos en mujeres, con unos 5.400 casos anuales. Y se estima que cada año se registrarán unos 18.000 nuevos casos.

El informe de la OMS también advierte que en los países menos desarrollados, con mucha frecuencia, el cáncer de mama es diagnosticado tardíamente. En la actualidad, el tratamiento consiste en cirugía, seguida de radioterapia y quimioterapia. Y, a pesar de los avances registrados en el tratamiento, al menos una de cada tres mujeres desarrollan tumores metastásicos, cuadro que obviamente tiene mal pronóstico.

“El uso de quimioterapia coadyuvante es crucial en el tratamiento, tanto para luchar contra los tumores primarios, como para prevenir las metástasis. Sin embargo, debemos preocuparnos por mejorar las formulaciones farmacéuticas para que incrementen la distribución de la droga en los tejidos

enfermos y que aumenten la eficacia terapéutica", sostiene el doctor Diego Chiappetta, profesor adjunto de la cátedra de Farmacotecnia I de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB) de la Universidad de Buenos Aires.

En particular –explica Chiappetta– nos abocamos al mejoramiento de la formulación quimioterapéutica utilizada actualmente mediante el uso de nanopartículas. Chiappetta es, además, investigador adjunto de Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina (CONICET). Las nanopartículas son partículas muy pequeñas, de menos de 300 nanómetros (el equivalente a una millonésima parte de un milímetro). Es decir, notablemente más pequeñas que un virus. Pueden ser de diferentes tamaños y formas, y de muy diversos materiales. Constituyen hoy la avanzada en diversos campos, desde la salud, por ejemplo como vehículos de drogas y otros principios activos, hasta en la cosmética.

"Nuestro objetivo fue diseñar nanopartículas de un derivado de la vitamina E, que presenta una serie grande de ventajas. Las usamos como "delivery" de la droga", grafica el experto de la FFyB.

La droga en uso desde hace una década es el paclitaxel (PTX), uno de los más efectivos antineoplásicos para el tratamiento de cáncer de mama y de ovario. Pero, esta droga presenta el inconveniente de ser hidrofóbica, con baja solubilidad en agua, lo que dificulta en demasía que cumpla su función, es decir distribuirse fácil y rápidamente por el organismo y llegar con eficiencia a los tejidos tumorales.

"Para lograrlo, hay que mezclar la droga con solventes. La formulación quimoterápica tradicional –cuyo nombre es taxol– debía ser mezclada con dos solventes: etanol y cremophor EL. Pero, el cremophor genera una serie amplia de reacciones adversas, algunas de gravedad, por ejemplo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y una relevante hipersensibilidad", apunta

Chiappetta. Por tal razón, las pacientes deben ser medicadas antes de recibir la quimioterapia, en especial para contrarrestar las fuertes reacciones alérgicas, que hasta podían ser mortales.

Otra desventaja de esta formulación es que administrarla demanda –depende de cada caso– entre 3 y 24 horas; entonces, las pacientes deben ser internadas. Puede imaginarse, primero las consecuencias anímicas devastadoras, sin contar con el sometimiento a una polifarmacia. Y para completar, los elevados costos que insume.

Estas reacciones adversas hicieron que se creara otra especialidad medicinal con la misma droga, pero con la particularidad de utilizar otro vehículo, que no requiera que el PTX deba ser mezclado con cremophor. Así apareció recientemente en el mercado una suspensión inyectable, consistente en una nanopartícula de albúmina humana más el paclitaxel, que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) hace unos pocos años.

“Si bien esta nueva formulación conserva los beneficios farmacológicos del paclitaxel, elimina las consecuencias adversas del cremophor y puede ser administrada en mucho menor tiempo, unos 30 minutos; presenta, no obstante, desventajas”, dice Chiappetta. Y agrega: “Por un lado, se produce una rápida eliminación de la droga, sin mejorar el perfil farmacocinética del taxol”. Y, por otro, tiene un costo excesivo, que la vuelve de difícil acceso para las pacientes de países de medio y, mucho más, de bajo desarrollo.

Los investigadores de la Facultad de Farmacia y Bioquímica decidieron, entonces, diseñar una nueva formulación que mejorara estas condiciones desfavorables. Es decir, que tuviera mayor tiempo de acción, lo que implica aumentar la vida media del fármaco en el plasma; que su eliminación fuera lenta; y que tuviera mayor penetración en los tejidos enfermos. Los desarrollos farmacotécnicos constituyen parte de

la tesis doctoral del farmacéutico Ezequiel Bernabeu, quien trabaja bajo la dirección de Chiappetta.

“Para enlentecer el proceso de secuestro del PTX, hay que lograr nanopartículas hidrofílicas. Una de las sustancias que hidrofilizan es el polietilenglicol. Entonces utilizamos succinato de tocoferilpolietilenglicol 1.000, que es un derivado de la vitamina E”, explica Bernabeu.

Las partículas son más hidrofílicas por lo que el tiempo de acción en el organismo aumenta. Pero, más importante aún, es que de por sí, estas partículas tienen efecto citotóxico en las células tumorales, a esto se denomina efecto apoptótico, que conduce a la destrucción de células anómalas. En conclusión, aportan un valor agregado al producir un efecto sinérgico, potenciando la acción del fármaco.

“A su vez –relata Bernabeu– en los tumores sólidos, que se hallan muy irrigados, el fármaco vehiculizado con estas nanopartículas, debido a su tamaño, tendría mayor probabilidad de penetración, por lo que aumentaría la permeabilidad y la retención en el tejido enfermo”.

Viabilidad de la formulación

El equipo de investigación ha ensayado con éxito la formulación en dos líneas celulares humanas de cáncer de mama, MCF7 y MDA-MB231, esta última presenta multirresistencia a las drogas usadas en los tratamientos. En esta etapa contaron con la colaboración de la doctora Lorena González, de la cátedra de Química Biológica de la FFyB. Los resultados saldrán publicados en el primer número de 2014 de la revista científica internacional Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, actualmente en prensa.

“En ambas líneas celulares observamos que las nanopartículas que desarrollamos presentan menor toxicidad si se las compara con el taxol y con la formulación actualmente en uso”, destacó Chiappetta.

También en estudios in vivo, con animales de experimentación, las nanopartículas mostraron que lograban mantener el fármaco en el organismo por más tiempo. Asimismo, la eliminación, es decir la pérdida de la droga, es mucho más lenta.

“Si se tienen en cuenta los resultados —concluye Chiappetta— estas nanopartículas pueden ser una interesante alternativa como sistema de liberación de paclitaxel en los tratamientos quimioterápicos del cáncer de mama”.

fuente:cienciaaldia