

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Nanomedicinas para inmunoterapia antitumoral

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2018.07.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.07.1)

**Domingo F. Barber Castaño**  
**Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)**

#### Biografía Resumen

Como doctorando en el grupo del Profesor José Antonio López de Castro (1991-96, Fundación Jiménez Díaz y Centro de Biología Molecular Severo Ochoa –CSIC) estudió cómo el TCR reconoce los antígenos HLA de clase I. En un primer periodo postdoctoral (1996-98) en la Universidad de Yale (New Haven, CT, USA) en el grupo del Prof. Adrian Hayday trabajó en el estudio del pre-TCR y su papel en desarrollo tímico, así como en la funcionalidad de células  $T\gamma\delta$ . Durante un segundo periodo postdoctoral (1998-2001) en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en Maryland (USA) en el grupo del Prof. Eric Long trabajó en el estudio de los receptores y señales que regulan la activación e inhibición de células NK. A finales del 2001 regresó a Madrid, al Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) donde permanece hasta la fecha. De 2002-06 como investigador Ramón y Cajal en el grupo de la Prof. Ana Carrera estudió el papel de PI3K en la génesis y progresión del Lupus en modelos animales de la enfermedad. En 2006 comenzó su propio grupo de investigación al ser elegido Científico Emergente del CNB y en el año 2008 obtuvo una plaza de Científico Titular del CSIC. Desde entonces trabaja en nanomedicinas, inmunoterapia del cáncer y de enfermedades autoinmunes.

**Las biomoléculas inmunomoduladoras y antitumorales se emplean ya en la prevención y el tratamiento de diversos tipos de tumores. Sin embargo, su uso se ve limitado en muchas ocasiones por su toxicidad sistémica. El uso de nanomedicinas basadas en nanopartículas magnéticas para vehicular la administración de biomoléculas en inmunoterapia antitumoral permite dirigir dichas biomoléculas de forma específica al sitio de acción, favoreciendo su interacción con las células tumorales y el entorno tumoral, incrementando la eficacia del tratamiento y reduciendo además la toxicidad sistémica.**

#### Summary

**Immunomodulatory and antitumor biomolecules are already used in the prevention and treatment of various types of tumors. However, its use is limited in many cases due to its systemic toxicity. The use of nanomedicines based on magnetic nanoparticles as biomolecule delivery vehicles in antitumor immunotherapy allows the specific targeting of such biomolecules to the site of action, favoring the interaction of the biomolecules with the tumor cells and the tumor environment, improving the effectiveness of the treatment, and reducing also the systemic toxicity.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

#### Nanobiomedicina: Nanotecnología para la biomedicina:

La nanotecnología estudia materiales, dispositivos y sistemas de tamaño nanométrico. En esta escala, los materiales presentan propiedades físicas y químicas que posibilitan nuevas aplicaciones. Uno de los ámbitos en el que la nanotecnología ha tenido mayor impacto en los últimos tiempos ha sido el de las aplicaciones biomédicas, dando lugar a la Nanobiomedicina. La Nanobiomedicina es el uso de soluciones nanotecnológicas (nanopartículas, nanocélulas, nanovirus, nanoliposomas, nanocomposites, nanoemulsiones, nanotubos, etc.) tanto para aplicaciones biomédicas de diagnóstico como para la prevención y el tratamiento de enfermedades. Entre los nanosistemas más empleados en biomedicina destacan las nanopartículas (NPs) cuyas aplicaciones son numerosas tanto *in vitro* (detección y purificación de biomoléculas, separación celular, inmovilización de enzimas, inmunoensayos, transfección, etc.) como *in vivo*. Entre estas últimas podemos incluir aplicaciones diagnósticas (imagen por resonancia magnética o MRI) y terapéuticas (hipertermia terapéutica, liberación controlada y localizada de fármacos o biomoléculas a tipos celulares/tejidos específicos, radioterapia con MRI).

#### Nanopartículas como sistemas de liberación localizada de fármacos o biomoléculas en terapias antitumorales:

La mayoría de los tratamientos farmacológicos contra el cáncer ven limitado su efecto por su reducida selectividad por las células tumorales, lo que suele dar lugar a la aparición de efectos secundarios como consecuencia del tratamiento. Se hace necesario encontrar estrategias terapéuticas que permitan la liberación localizada y controlada de fármacos y biomoléculas en el órgano/tejido/tipo celular donde se desea ejerzan su efecto, lo que permitiría conseguir la mayor concentración y efectividad del tratamiento en el lugar deseado reduciendo al máximo la toxicidad sistémica y los efectos secundarios. Los sistemas nanobiomédicos en general, y las nanopartículas (NPs) en particular, se presentan como una de las posibilidades más prometedoras para conseguir dicho objetivo. Debido a su tamaño, las NPs con diámetros entre 20-500 nm, se acumulan con mayor facilidad en regiones inflamadas o zonas donde se han desarrollado tumores (tumores sólidos vascularizados o nódulos metastásicos vascularizados) como consecuencia de

un proceso conocido como permeabilidad y retención aumentada (EPR, del inglés "Enhanced Permeability and Retention"). Este fenómeno de retención ocurre porque en muchos tumores la estructura vascular suele estar alterada, lo que aumenta la permeabilidad, y además, también es frecuente una disminución en el drenaje linfático de la zona. Existen numerosos estudios que demuestran la acumulación pasiva de NPs en los tumores sólidos tras la administración de las mismas por vía intravenosa. En varios ensayos preclínicos y clínicos se ha demostrado que la unión de distintos fármacos antitumorales a NPs de diversos tipos y materiales aumenta la eficacia del fármaco comparado con la administración de la misma dosis de fármaco libre.

En muchas ocasiones, la acumulación pasiva no es suficientemente efectiva o específica, por lo que se han desarrollado estrategias activas que buscan dirigir las NPs hacia la región deseada y facilitar su interacción con las células que allí se encuentran. Una de las estrategias más usadas es la funcionalización de las NPs con ligandos o anticuerpos que reconocen moléculas que se expresan o sobreexpresan específicamente en determinados tipos tumorales. Algunos de los ligandos que se han empleado para dirigir nanopartículas a células tumorales son el folato, la transferrina y la galactosamina. Otra posibilidad es utilizar las características intrínsecas de los materiales que componen las NPs. Una de las estrategias más prometedoras es la utilización de NPs magnéticas guiadas hasta la región de interés gracias a la aplicación de un campo magnético, e inmovilizadas en la zona durante el tiempo necesario.

**Nanopartículas magnéticas como sistemas de liberación localizada de fármacos o biomoléculas:**

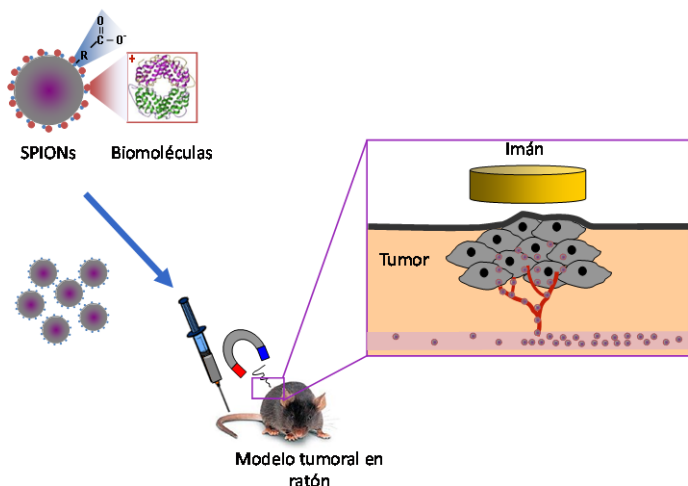
La idea de usar nanopartículas magnéticas (MNPs) como agentes transportadores que podrían dirigirse y concentrarse en una región concreta del organismo con ayuda de un campo magnético externo fue propuesta por primera vez por Freeman en 1960 y se basa en la competición entre las fuerzas ejercidas sobre las partículas por el propio flujo sanguíneo y el campo magnético aplicado; cuando esta última supera a las primeras, las MNPs se retienen en la zona en la que se aplica el campo. Para esta aplicación se buscan MNPs con propiedades magnéticas adecuadas. Las características magnéticas vienen determinadas principalmente por el núcleo de material magnético empleado. Para uso biomédico es especialmente interesante el superparamagnetismo, ya que cuando el campo magnético deja de aplicarse, el material no presenta una magnetización residual, de forma que no se produce la atracción y aglomeración entre partículas, lo que evita posibles problemas como la embolización de los capilares sanguíneos. Otro requisito fundamental es que el núcleo magnético sea biodegradable o se pueda excretar

fácilmente. Las nanopartículas superparamagnéticas con núcleos de óxido de hierro (SPIONs, del inglés "Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles") presentan baja toxicidad porque pueden degradarse y eliminarse del organismo utilizando las vías bioquímicas del metabolismo del hierro.

**Nanopartículas magnéticas como estrategia de direccionamiento en inmunoterapia antitumoral:**

Además de sus funciones fisiológicas, encaminadas a identificar y eliminar patógenos sin dañar los tejidos y órganos propios, el sistema inmune puede ser manipulado de forma específica con fines terapéuticos. En los últimos años ha resurgido con fuerza la inmunoterapia como una de las terapias más prometedoras para el tratamiento del cáncer. La inmunoterapia antitumoral busca incidir sobre los procesos y/o los tipos celulares que regulan la respuesta inmune para que éste reconozca eficientemente los tumores y los elimine. Debido a la precisión en la regulación de los componentes del sistema inmune estas terapias se anticipaban más específicas que las tradicionales, y por tanto con menores efectos secundarios.

En los últimos años, nuestro grupo ha contribuido al desarrollo de sistemas de administración de nanomedicinas basadas en SPIONs para inmunoterapia contra el cáncer. Una de las aproximaciones experimentales que hemos estado analizando ha sido la liberación direccionada de citoquinas *in vivo* mediante el uso combinado de SPIONs cargadas con una citoquina y de un campo magnético externo (imán) colocado junto al tumor. Como prueba de concepto tratamos ratones, en los que previamente se indujo la formación de tumores por varios métodos, con SPIONs recubiertas con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y cargadas con la citoquina inmunomoduladora anti-tumorigénica IFN-γ. El tratamiento provocó en el área del tumor la acumulación de nanopartículas y la liberación efectiva de IFN-γ, lo que condujo a un aumento en la infiltración de células T, de células NK y de macrófagos, y promovió además un efecto antiangiogénico reduciendo la neovascularización del tumor, lo que condujo a una notable reducción en el tamaño de los tumores. En un estudio más reciente hemos visto, en un modelo murino de cáncer de mama, que el direccionamiento magnético hacia la zona del tumor de SPIONs recubiertas de Polietilenimina (PEI) provocaba la acumulación de dichas SPIONs en el tumor, induciendo una mayor infiltración y activación de macrófagos en el tumor. Nuestros resultados indican que las SPIONs funcionalizadas se pueden direccionar eficientemente al tumor mediante la aplicación de un campo magnético externo mientras son administradas, y que allí son capaces de inducir una respuesta inmune antitumoral local.



Direccionamiento activo de SPIONs mediante la aplicación de imanes en la proximidad del tumor.

Imagen modificada de la presentación de la tesis doctoral de Raquel Mejías Laguna

**Referencias:**

- Freeman MW, Arrott A, and Watson JHL. "Magnetism in Medicine". *Journal of Applied Physics*. 1961 31:S404.
- Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, Parak FG, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lütbe AS. "Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting". *Cancer Res*. 2000 Dec 1;60(23):6641-8.
- Ferrari M. "Cancer nanotechnology: opportunities and challenges". *Nat Rev Cancer*. 2005 Mar;5(3):161-71.
- Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra M.R., Santamaría J. "Magnetic nanoparticles for drug delivery". *Nano Today*. 2007 Jun;2(3):22-32.
- Shao K, Singha S, Clemente-Casares X, Tsai S, Yang Y, Santamaría P. "Nanoparticle-based immunotherapy for cancer". *ACS Nano*. 2015 Jan 27;9(1):16-30.
- Chen DS, Mellman I. "Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point". *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321-330.
- Mejías R, Costo R, Roca AG, Arias CF, Veintemillas-Verdaguer S, González-Carreño T, Morales MP, Serna CJ, Mañes S, Barber DF. "Cytokine adsorption/release on uniform magnetic nanoparticles for localized drug delivery". *J Control Release*. 2008 Sep 10;130(2):168-74.
- Mejías R, Pérez-Yagüe S, Gutiérrez L, Cabrera LI, Spada R, Acedo P, Serna CJ, Lázaro FJ, Villanueva A, Morales MP, Barber DF. "Dimercaptosuccinic acid-coated magnetite nanoparticles for magnetically guided *in vivo* delivery of interferon gamma for cancer immunotherapy". *Biomaterials*. 2011 Apr;32(11):2938-52.
- Mejías R, Gutiérrez L, Salas G, Pérez-Yagüe S, Zotes TM, Lázaro FJ, Morales MP, Barber DF. "Long term biotransformation and toxicity of dimercaptosuccinic acid-coated magnetic nanoparticles support their use in biomedical applications". *J Control Release*. 2013 Oct 28;171(2):225-33.

**Links de páginas web recomendadas:**

Iniciativa en NanoBiomedicina del CNB-CSIC:  
<http://www.cnb.csic.es/index.php/es/component/k2/item/1305>  
 Bio-applied Nanoparticles Research Cluster: <http://www.nais2017.es/nanobioap/>  
 The NIH Nanomedicine Initiative: <https://commonfund.nih.gov/nanomedicine/index>