

Diseño de nanoestructuras híbridas con potencial aplicación como agentes de contraste T₂ en RMI y agentes de hipertermia antitumoral

Fernández Álvarez Fátima¹, Caro Carlos², García García Gracia³, García Martín María Luisa^{2,4}, Arias José L^{3,5,6}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18011 Granada, España.

² Centro Andaluz de Nanomedicina y Biomedicina (BIONAND), Junta de Andalucía-Universidad de Málaga, 29590 Málaga, España.

³ Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, 28223 Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), 28029 Madrid, España.

⁵ Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18016 Granada, España.

⁶ Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA), Servicio Andaluz de Salud (SAS) - Universidad de Granada, 18012 Granada, España.

*Correspondencia: jlarias@ugr.es

1. Introducción

La nanotecnología aporta interesantes herramientas para solventar algunos de los principales problemas relacionados con el diagnóstico y tratamiento convencional del cáncer, ej. baja sensibilidad de las técnicas de diagnóstico por imagen, obtención de concentraciones subterapéuticas en el tumor [1]. Además, estrategias de diseño avanzado han permitido la formulación de nanoestructuras con actividades adicionales frente al cáncer, ej. hipertermia antitumoral [2]. Este trabajo pretende el diseño de nanopartículas (NPs) híbridas magnéticas que aúnen capacidades para el diagnóstico del cáncer mediante resonancia magnética de imagen (RMI) y para la hipertermia antitumoral.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Reactivos químicos de calidad analítica (VWR International, LLC, España; Merck KGaA, Alemania; y, Panreac Química S.L.U., España).

2.2. Síntesis y caracterización de NPs mixtas

Los nanocompuestos de estructura [núcleo (maghemita, γ -Fe₂O₃) / cubierta (PLGA)] / recubrimiento (quitosano, QS) se formularon mediante el método de emulsificación con evaporación del disolvente, y posterior recubrimiento con QS mediante el método de coacervación (n = 3) [3]. El diámetro medio del nanosistema se determinó mediante espectroscopia de correlación de fotones, y la estructura interna (cristalina o no) de los coloides magnéticos se caracterizó mediante difracción de rayos X. La capacidad de respuesta magnética se determinó analizando la curva de primera imanación.

2.3. Hipertermia magnética

Se evaluó la capacidad para generar calor de los coloides ante un gradiente electromagnético alterno de alta frecuencia (GEMAAF). La citotoxicidad asociada a la capacidad para la hipertermia de las NPs se evaluó frente a la línea tumoral T-84, empleando el método MTT (grupo 1) en comparación con diferentes grupos control:

grupo 2 (incubación con NPs, sin GEMAAF), grupo 3 (sin NPs, con GEMAAF) y grupo 4 (sin NPs, sin GEMAAF).

2.4. Determinación in vitro de relajatividades

Las relajatividades longitudinal (r1) y transversal (r2) de las NPs se determinaron in vitro, empleando un campo magnético de 1.44 T y a 37.0 ± 0.5 °C [3].

3. Resultados y Discusión

El tamaño medio de las NPs magnetopoliméricas fue 325 ± 8 nm, siendo apropiado para la vía de administración parenteral.

Los difractogramas de rayos X de los núcleos de γ-Fe2O3 y de las NPs γ-Fe2O3/PLGA/QS coincidieron con el patrón ASTM de la γ-Fe2O3, lo que indica la presencia de los núcleos dentro de la matriz polimérica y su estructura cristalina (necesaria para tener propiedades magnética).

El análisis de la curva de primera imanación de los nanocompuestos permitió definir una adecuada respuesta magnética. Por otro lado, los valores de r1 y r2 de estas nanoestructuras (núcleo/cubierta)/recubrimiento fueron: 0.4 y 61.4 mM⁻¹ × s⁻¹, respectivamente. Por tanto, los nanocompuestos magnetopoliméricos podrían tener una interesante aplicación como agentes de contraste T2 en RMI.

La adecuada capacidad para la hipertermia de las NPs queda reflejada en la Figura 1a. Bajo exposición a un GEMAAF, el coloide magnético alcanzó la temperatura mínima de hipertermia (42 °C) en 32 min, y mantuvo una temperatura máxima de hipertermia (46 °C) durante el resto del experimento (3 h.).

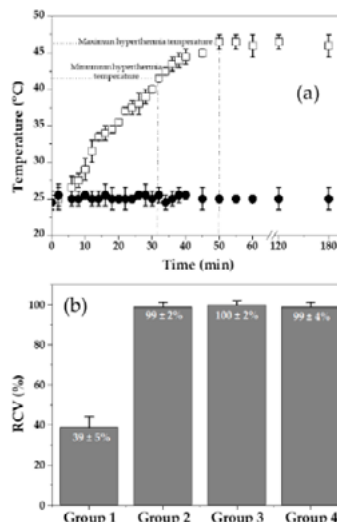


Fig. 1. (a) Evolución de la temperatura (°C) en función del tiempo (min) del coloide magnético (□), y de un control (medio acuoso sin NPs, ■), ante un GEMAAF. (b) Efecto de hipertermia antitumoral de las NPs en comparación con grupos control.

En la Figura 1b se aprecia un descenso significativo de la viabilidad celular (RCV, %) en la línea T-84 (p < 0.01), consecuencia de la actividad hipertérmica del coloide, en comparación con diferentes grupos control.

4. Conclusiones

Se ha desarrollado un procedimiento reproducible para la formulación de NPs (γ-Fe2O3/PLGA)/QS con potencial aplicación como agentes de contraste T2 en RMI y como agentes de hipertermia magnética antitumoral.

Agradecimientos

Instituto de Salud Carlos III (PI19/01478) (FEDER), Programa Operativo FEDER de Andalucía 2014–2020 (Junta de Andalucía, I+D+i A1-FQM-341-UGR18); Programa de Ayudas a Proyectos I+D+i destinadas a Universidades y Entidades Públicas de Investigación (Junta de Andalucía, PY20_00346), y Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2017-86655-R). Unidad de Nanoimagen e Infraestructuras Científico-Tecnológicas Singulares por la realización de los experimentos de relajatividad.

Referencias bibliográficas

1. Zhang Y, Li M, Gao X, Chen Y, Liu T. Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities. *J Hematol Oncol.* 2019;12:137.
2. Sohail A, Ahmad Z, Bég OA, Arshad S, Sherin L. A review on hyperthermia via nanoparticle-mediated therapy. *Bull Cancer.* 2017;104:452–61.
3. Fernández-Álvarez F, Caro C, García-García G, García-Martín ML, Arias JL. Engineering of stealth (maghemite/PLGA)/chitosan (core/shell)/shell nanocomposites with potential applications for combined MRI and hyperthermia against cancer. *J Mater Chem B.* 2021;9(24):4963-80.

Este trabajo debe ser citado como:

Fernández Álvarez F, Caro C, García García G, García Martín ML, Arias JL. Diseño de nanoestructuras híbridas con potencial aplicación como agentes de contraste T2 en RMI y agentes de hipertermia anti-tumoral. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):112-4.