

Nano fármacos inhibidores de los efectos secundarios de la quimioterapia

Autores:

Leoneyda Phanord, Katherine Rose Díaz Rosario, Stephanie Castillo, Ilania Garcia Artilles, Cindy Pamela Nuñez Garcia

Resumen

Los nanofármacos son medicamentos comunes contenidos en pequeñas estructuras denominadas nanopartículas. Estos son administrados mediante diversas vías, al igual que en la quimioterapia común; por ejemplo con inyecciones directas en el torrente sanguíneo.

Una vez dentro del organismo, las nanopartículas se adhieren a la membrana de las células tumorales y liberan los fármacos, los cuales modifican el ADN y el ARN de estas, impidiendo que se multipliquen y produciéndose la muerte. Su uso implica una disminución considerable de los efectos secundarios que podrían ocasionar estos mismos medicamentos si se administran en la quimioterapia convencional, ya que se dirigen directamente a las células cancerígenas; además las dosis aplicadas son más efectivas y además la mezcla de fármacos con otros medicamentos que disminuyan la inflamación y tengan efecto diurético es también una ventaja de este tipo de tratamiento.

Palabras claves

Nanocápsulas
Nanopartículas
Nanofármacos
Quimioterapia
Nanotecnología
Inhibidores
Cáncer de mama

Materiales y métodos

La propuesta consiste en elaborar nanopartículas de fácil asimilación para el organismo y puede ser disuelto y sintetizado fácilmente en la sangre luego de transportar los fármacos.

Estas pueden funcionar como cápsulas diminutas en cuyo interior se encuentran pequeñas dosis de sustancias como los corticosteroides (Prednisona, Dexametasona, Metilprednisolona) que fungirán como antesala para prevenir vómitos, náuseas y reacciones alérgicas ante los fármacos; además de contener los fármacos propiamente dichos, por ejemplo, antimetabolitos (Fluoracilo, Metotrexato) los cuales modifican los componentes del ADN de las células tumorales evitando que se reproduzcan y alcaloides vegetales (Docetaxel, Paclitaxel) que interrumpen la síntesis de proteínas dentro de las células. Además estarían recubiertas de moléculas que reconocen los receptores de HER2 en la membrana de las células cancerígenas. Además, los nanofármacos contendrán medicamentos con fines diuréticos y antiinflamatorios para ayudar al paciente en la asimilación y posterior expulsión de los fármacos.

Las nanopartículas serían introducidas en el organismo por medio de una inyección intravenosa y una vez dentro del mismo, se adhieren a la superficie de las células cancerígenas de forma exclusiva al detectar la proteína, luego el fármaco es liberado y actúa solo dentro de las células tumorales sin generar los agresivos efectos secundarios que normalmente son producidos por la quimioterapia.

El transportador de partículas nano está sensibilizada con el PH de las células tumorales; solamente libera el medicamento cuando llega a la parte cancerosa y de esta manera las demás células quedan inmunes a los efectos secundarios, con el metotrexato se producirá un rango de entre uno y cien nanómetros. Las nanopartículas están recubiertas de anticuerpos que apuntan contra el receptor, este diseño provoca la presencia de un gran número de estas células que se deshacen de las células cancerosas.

Introducción

En la presente investigación se plantea un proyecto que podría funcionar como alternativa a la quimioterapia con respecto al cáncer de mama, siendo este el cáncer más frecuente en República Dominicana y en otros países. En este se expondrá la importancia y justificación, resumen, palabras claves, materiales, métodos y resultado de esta alternativa llamada "**Nanofármacos Inhibidores de los efectos secundarios de la quimioterapia**".

Con el objetivo de que los fármacos utilizados para tratar el cáncer de mama produzcan menos daño a las pacientes con este tipo de cáncer, tanto en el sentido físico como emocional y que su eliminación sea menos agresiva para el organismo, promoviendo así una vida más placentera y menos dolorosa (con respecto al cáncer de mama) tanto los pacientes como de sus familiares.

El término 'nanotecnología' describe los materiales, sistemas y procesos que existen o que operan a una escala extremadamente pequeña: unos pocos cientos de nanómetros (nm) o menos. Para poner un nanómetro en contexto: una cadena de ADN tiene 2,5 nm de ancho, un eritrocito tiene 7,0 nm de diámetro y un cabello humano tiene 80,0 nm de diámetro. Las nanopartículas son productos de nanotecnología de primera generación, partículas extremadamente pequeñas utilizadas por sus novísimas propiedades. Las nanopartículas fabricadas ya forman parte de centenares de productos, entre ellos bloqueadores solares, cosméticos, alimentos, envases de alimentos, prendas de vestir, agroquímicos, catalizadores industriales, etcétera. (IPEN)

En la nanotecnología, la nanofarmacia se podría definir como el uso de la nanotecnología para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades y heridas así como para mejorar la salud y funcionamiento del organismo humano y de otros seres vivos. Las aplicaciones de la nanofarmacia incluirían el descubrimiento de nuevos agentes farmacéuticos, el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos con localización o direccionamiento específico; además de la creación de "laboratorios en un chip" que desempeñen múltiples funciones in Vitro e in Vivo así como implantes y plataformas para tejidos. El futuro de la nanofarmacia se derivaría, por un lado, de las tecnologías basadas en chips y por el otro de los sofisticados materiales nanonizados así como de los ensamblajes químicos que ya actualmente proveen de nuevas herramientas que contribuyen a la salud. Se espera poder diseñar elementos de diagnóstico y biosensores, mejores técnicas para obtención de imágenes así como productos farmacéuticos y tecnologías para la regeneración y reparación de los tejidos. Este desarrollo requerirá de reglamentos que garanticen la seguridad y la confiabilidad de los productos al pasar de la escala de laboratorio a la producción y a su utilización (Leopoldo, Razón y Palabra.org).

La nanotecnología trata con estructuras de la materia que tienen dimensiones de nueve órdenes de magnitud menores a un metro. No obstante, aun y cuando la palabra nanotecnología es de reciente creación, el uso de materiales nanoestructurados es bastante antiguo. En el siglo IV A.C., los vidrieros romanos, matizaban sus objetos de arte con impurezas de metales como oro y plata, los cuales, sin saberlo, consistían de nanopartículas. Dicha tecnología de pigmentación es también apreciable en los vitrales de las catedrales construidas en la época medieval [1].

Con los cambios científicos tecnológicos que actualmente está experimentando el mundo, existe hoy una nueva área de investigación como lo es la nanotecnología conocida como ciencia aplicada, en donde las disciplinas como la física, química y biología, se interrelacionan con el fin de diseñar, sintetizar y emplear materiales e

instrumentos a escala de mil millonésimas parte de un metro. Los nanomateriales tienen varias características de acuerdo a sus dimensiones a escala manométrica, de acuerdo a ellas son llamadas nanopartículas, se caracteriza por tener tres dimensiones exteriores a nanoescala, los nanotubos por tener dos dimensiones exteriores a nanoescala y de una dimensión exterior a nanoescala, son llamadas de superficies o nanoplatos. Las propiedades físicas, químicas y biológicas cruzadas de los materiales manipulados en la escala manométrica son inciertas, al igual que los productos originados por su manipulación aún lo son. Los efectos sobre la salud y el medio ambiente están en sus primeras fases. La nanotecnología promete varios beneficios, debido a las aplicaciones potenciales en diferentes campos científicos e industriales. Es una actividad empresarial que actualmente está creciendo en el mundo, es un campo que tiene múltiples aplicaciones en la vida cotidiana, como: medicina, electrónica, sistemas, cosméticos, limpieza, pinturas, catalizadores químicos, información con los nano-electrónicos, biomedicina, fármacos, energía renovable, alimentos y textiles entre otros. Es por ello la dificultad actual por determinar los expertos que manipulan o trabajan en las diferentes disciplinas como la ingeniería, medicina, biología, física, entre otros. (J. A. Mirón, 2012)

Debido a sus propiedades físicas y químicas únicas, las nanopartículas son con frecuencia descritas como átomos artificiales (Alivisatos, 1996; Banin et al., 1999; Collier et al., 1997). Los avances en los procesos de síntesis han permitido el control preciso sobre los parámetros estructurales que gobiernan la formación de las nanopartículas lo que ha permitido adaptar las propiedades de estos átomos artificiales de acuerdo con su uso específico. La síntesis y el ensamblado modular de nanopartículas permite explotar sus propiedades únicas, lo que puede llevar a nuevas aplicaciones en catálisis, electrónica, fotónica, magnetismo así como censado químico y biológico. (Zanella, 2012)

La liberación de fármacos puede verse afectada por el tamaño de las partículas o moléculas involucradas. Por una parte, las partículas pequeñas tienen una mayor relación área superficial-volumen, lo que favorece una mayor asociación del fármaco con las moléculas del órgano diana (al estar más expuesto) y por tanto, una liberación más rápida del fármaco. Por otra parte, las partículas de mayor tamaño tienen grandes núcleos, lo que permite una mayor cantidad de fármaco encapsulado por las partículas y hacen que la liberación sea más lenta.

La nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva, ya que posibilita la fabricación de dispositivos a escala nanométrica, tamaño que permite a estos dispositivos atravesar poros y membranas celulares. Otra gran ventaja es que con el control de la liberación se incrementa la efectividad del fármaco, por lo que es importante la dosis requerida, el tamaño, la morfología y las propiedades superficiales

del compuesto. De lograr que las nanopartículas se asocien a órganos, tejidos o células dañadas y liberen in situ al principio activo deberá disminuir la toxicidad asociada al fármaco. (Reinier Oropesa Núñez, 2012)

Los nanomedicamentos consisten en una molécula que activa el fármaco incluido en un nanovehículo transportador dirigido hacia la célula diana. En general, los fármacos no saben dónde está su diana y se dispersan por el organismo, de tal modo que solo una cantidad pequeña llega a alcanzar su objetivo terapéutico.

Con estos nanovehículos, de un tamaño de 50 nanómetros -el ADN tiene un tamaño nanométrico- se aporta "cierta inteligencia a los fármacos para que sepan a dónde tienen que ir", explica Alonso, cuyo laboratorio es pionero en España en el ámbito de la Nanotecnología Farmacéutica y la Nanomedicina.

Esta es una de las líneas de investigación "más potentes" en los tratamientos contra el cáncer, sostiene, un tratamiento asociado en muchas ocasiones a un diagnóstico tardío que implica que las células cancerígenas se han diseminado por el organismo y cuando se administra la quimioterapia "solo una fracción muy pequeña llega a las células cancerígenas y metastásicas". (López, 2017)

Una de las mayores potencialidades en la que están puestas grandes esperanzas, es en la utilización de nanosistemas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. El principal objetivo es la identificación temprana de alteraciones celulares y que los nanosistemas permitan la intervención con fármacos que actúen únicamente en las células afectadas y evitar así los daños a células sanas.

Las nanopartículas marcadas tienen el potencial necesario para impactar profundamente en el diagnóstico y manejo de pacientes con cáncer en un futuro cercano. Una de sus mayores ventajas es la eficacia de acoplamiento en el tumor y la presencia de una química robusta, el encapsulamiento del radionúclido e incorporación y acoplamiento del ligando conjugado. Al igual que el nanodiagnóstico, la nanoterapia posee 2 líneas de acción principales: la primera es la relacionada con el efecto de fármacos con tratamiento nano; y la otra, el desarrollo de estructuras nano que transporten los fármacos hasta los lugares de destino dentro del cuerpo humano. (Echevarría-Castillo, 2013)

Históricamente, los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación para una nueva presentación y línea de venta. En contraste, la Nanomedicina propone que los sistemas de liberación se deben desarrollar para identificar el sitio blanco, el cual puede ser un órgano, una célula, un compartimento celular (núcleo, citoplasma) o incluso, un organelo dirigirse a él y

entregar selectivamente su carga terapéutica. Además, que la entrega del fármaco deberá ser de manera controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético y que se podrán transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos). Los sistemas más sofisticados, llamados también plataformas multifuncionales de liberación de fármacos, incluirán componentes que permitirán rastrearlo por técnicas de imagen y servirán también para diagnosticar e identificar el estadio de una determinada patología. (Yareli Rojas-Aguirrea, 2016)

La nanotecnología aplicada a la medicina consiste en la asociación de fármacos a estructuras biodegradables de tamaño nanométrico (un millón de veces menor que un milímetro). Estas funcionan como «vehículos» que transportan el medicamento, con lo que se logra una «quimioterapia dirigida» que alcanza preferentemente a las células tumorales. Ello supone un progreso con respecto a la quimioterapia tradicional, ya que aumenta la eficacia de los tratamientos y reduce su toxicidad, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes. Estos avances son ya una realidad, puesto que hoy en día disponemos de más de una decena de tratamientos del cáncer basados en la nanotecnología. Como ejemplos podríamos destacar el Doxil[®], indicado en el tratamiento del cáncer de ovario o del mieloma múltiple, y el Abraxane[®], indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico.

La investigación integrada y multidisciplinar constituye un elemento clave en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas. La colaboración entre el grupo de investigación en nanobiofármacos de la Universidad de Santiago de Compostela y el servicio de oncología médica del Hospital Clínico Universitario de la misma ciudad está logrando avances prometedores en este ámbito. La identificación de moléculas características de las células tumorales ha hecho posible el etiquetado de estas últimas, lo que ha permitido diseñar nanosistemas capaces de reconocer selectivamente la etiqueta de la población maligna y distribuir en ella el medicamento. (Marta Alonso, 2014).

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer, estos al ser administrados (ya sea por vía oral, intravenosa o intraperitoneal) alcanzan diversas partes del cuerpo. Los medicamentos eliminan las células cancerosas pero también atacan las células sanas, teniendo mucho que ver la dosis administrada y la duración del tratamiento.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen de la persona, de los fármacos utilizados y del programa y la dosis utilizados. Estos efectos secundarios pueden incluir

fatiga, riesgo de infección, náuseas y vómitos, caída de cabello, pérdida del apetito, úlceras en las mucosas, erupciones cutáneas y diarrea. Estos efectos secundarios, muchas veces, se pueden prevenir o controlar satisfactoriamente durante el tratamiento con medicamentos complementarios, también pueden presentarse efectos secundarios a largo plazo, como daño cardíaco, menopausia prematura, daño en el sistema nervioso, cánceres secundarios, entre otros. Muchos de estos efectos desaparecen en ausencia del tratamiento, algunos pueden aparecer a largo plazo o tornarse permanentes.

Muchos científicos buscan crear una tecnología nueva para este tratamiento para que este sea más efectivo, que disminuyan estos efectos secundarios, para esto se están creando unas nanopartículas que buscan sustituir la quimioterapia, para una mejora más efectiva. Los nanofármacos serán un tipo de tratamiento que tendrá su efecto solo en células tumorales. La importancia de una nueva alternativa a la quimioterapia como se conoce hasta ahora, tiene que ver con introducir métodos menos agresivos para el organismo, tener un mayor control sobre la dosis y el vehículo de administración de los fármacos y un mayor control sobre estos; de forma que se centren únicamente en las células tumorales y no en los demás tejidos sanos. De este modo se reducirían lo más posible los efectos secundarios del tratamiento.

La propuesta de los nanofármacos inyectables como herramienta para tratar el cáncer puede ser útil y práctica para responder a esta demanda, por su rápida acción y la menor agresividad como tratamiento.

Es bien conocido que las células cancerosas tienden a multiplicarse con mayor rapidez, lo cual las convierte en un objetivo más fácil de atacar por parte de los medicamentos de quimioterapia. Sin embargo, los medicamentos de quimioterapia convencional no pueden diferenciar entre las células sanas y las células cancerosas. Esto significa que las células normales son dañadas junto con las células cancerosas, y esto causa efectos secundarios. Cada vez que se administra la quimioterapia, se procura un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas (para curar o controlar la enfermedad) y la preservación de las células normales (para aminorar los efectos secundarios indeseables). La inyección de fármacos en forma de nanopartículas es un formato que permitirá optimizar aquellos componentes que se encuentren en estas células cancerosas, con este tratamiento que vamos a implementar, va a ser de gran ayuda para las personas con cáncer, favorece a que estos pacientes no se someten tanto a la quimioterapia y a la agresividad de esta, permitiendo disminuir los efectos secundarios que causan dichos medicamentos.

Utilizando como alternativa los nanofármacos, los pacientes tienen el beneficio que van a disminuir y eliminar las células que componen el tumor causante de la enfermedad, destruyendo lo menos posible las células no afectadas por el cáncer; esto garantiza la mejora en la calidad de vida del paciente y alarga su vida a medida que se utiliza, esta destruye por completo las alteraciones asociadas a la quimioterapia, para que las personas con cáncer puedan contar con un tratamiento más efectivo que no afecte las células sanas.

Con las nanopartículas inyectables se busca crear una mejor aceptabilidad de los fármacos; por medio de la administración de estas se prevén los resultados esperados sin tener que someterse a tratamientos tan agresivos para el resto del organismo.

Resultados

El tratamiento está diseñado en la Nanomedicina así como en la nanofarmacia con el propósito de asignar, controlar y mejorar el sistema biológico del ser humano trabajando a nivel molecular, utilizando nanoestructuras que permiten brindar un mejor control de una enfermedad maligna, (CA de MAMA) aumentando el porcentaje de cura y superando los otros tratamientos principales como la quimioterapia, la cual no puede ser suministrada en todos los casos por causas múltiples y una principal es que el paciente tenga una buena eliminación de los fármacos como también que los efectos secundarios del tratamiento no sean tan severos.

El tratamiento de la nanopartículas utilizadas en un CA de MAMA estará compuesto por algunos de los siguientes fármacos:

- Adriamicina y Cytoxan
- Tamoxifeno (es más utilizado)
- Adriamicina y Taxotere
- Cytoxan, metotrexato y fluorouracilo
- Fluorouracilo, Adriamicina y Cytoxan
- Cytoxan, Adriamicina y fluorouracilo

El tratamiento ha de ser suministrado dependiendo del estadio del cáncer y la ubicación del cáncer.

Si dicho cáncer es CARCINOMA IN SITU: indica que no ha atravesado la membrana basal y se encuentra encapsulado; como son los carcinomas del estadio II al IIB. O si el cáncer es Carcinoma infiltrante; que si atraviesa la membrana y puede producir metástasis muy rápido y es donde más se utiliza de los casos para controlar la

enfermedad y obtener mejor diagnóstico de parámetros ante una cirugía como son el estadio III y IV. Y si el estadio está muy avanzado se le suministraría nanoterapia paliativa.

Los nanofármacos serían administrados en casos de cáncer de seno a partir del estadio III, estos serán una mezcla de fármacos comunes de quimioterapia de seno, además de contener medicamentos diuréticos y antiinflamatorios, lo que contribuye a una mejor aceptación del tratamiento y una eliminación más rápida de estos una vez hayan cumplido su función en el organismo. Lo que posibilita que sea factible en algunos casos de cáncer.

El resultado final de las nanopartículas supera el 15% como tratamiento de elección en países desarrollados para el control y la cura de enfermedades malignas.

URL Utilizados

<http://marevero.blogspot.com/2010/03/informacion-y-recomendaciones-de-la-red.html>

<https://clamorelos.files.wordpress.com/2016/11/nanotecnologc3aca-larquier-duarte-jesc3b9s.pdf>

<http://diarium.usal.es/jvegasm/investigacion/>

<http://revistas.unam.mx/index.php/nano/article/viewFile/45167/40717>

<http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/las-nanopart%ADculas-como-portadores-de-f%ADmacos-caracter%ADsticas-y-perspectivas>

<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/18/18>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X16300295>

<http://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/vida-artificial-595/nanomedicamentos-contra-el-cncer-11845>