

Els nanofàrmacs i l'apoptosi:

la futura cura contra el càncer

Pseudònim: Kiba
Curs 2022-23

Agraïments

En primer lloc, vull agrair a la meva tutora del Treball de Recerca per haver-me orientat i aconsellat en tot moment.

També vull agrair el suport constant dels meus pares durant la realització de tot el treball. Cal destacar, l'ajuda de la meva mare per a contactar amb experts en el tema.

Seguidament, m'agradaria donar les gràcies a tots aquells experts i instituts de recerca, que tot i no haver pogut col·laborar en el meu estudi, m'han respost als correus.

I per finalitzar, agraeixo molt la participació en l'enquesta dels vuit experts en nanotecnologia aplicada al càncer: Josep Samitier Martí, Eva Martínez, Lucía Martín, Josefa Álvarez Fuentes, María del Puerto Morales Herrero, JM Martínez Sesmero, David Egea i Neus Daviu.

Abstract:

Partiendo del interés en la cura del cáncer y en la nanotecnología, se ha planteado si los nanofármacos podrían, en un futuro, convertirse en un tratamiento para combatir el cáncer más eficiente que los tratamientos actuales.

Para poder extraer una conclusión se han estudiado y relacionado tres grandes temas: el cáncer, el proceso de muerte programada de las células y los nanofármacos. Se ha realizado una investigación teórica y detallada sobre las características de las células cancerosas, sobre el sistema que utilizan todas las células para morir y la relación que tiene este proceso con el cáncer, también, las propiedades de los nanofármacos y los beneficios de su uso.

Después de tener una base teórica, se ha realizado una encuesta a expertos en nanotecnología aplicada al cáncer.

Finalmente, con toda la investigación teórica más la información añadida por los expertos, se ha concluido que los nanofármacos pueden inducir la muerte de las células tumorales, es decir, que pueden ser un tratamiento contra el cáncer. Su uso es más beneficioso que los de los tratamientos actuales, ya que son más eficientes y menos tóxicos, no provoca tantos efectos secundarios. Aparte de tratarlo, también son muy eficientes para la detección precoz del cáncer.

La nanotecnología con aplicaciones al cáncer ya es vigente, y esta tiene un futuro prometedor.

Palabras clave: cáncer, apoptosis, nanofármacos, targeting, eficiencia, toxicidad, efectos secundarios

Based on the interest in curing cancer and nanotechnology, it has been suggested if nanopharmacs could, in the future, become a more efficient treatment to combat cancer than the current treatments. In order to draw a conclusion, three major topics have been studied and related: cancer, the process of programmed cell death and nanopharmacs. A theoretical and detailed investigation has been carried out on the characteristics of cancer cells, on the system that all cells use to die and the relationship with cancer, as well as the properties of nanodrugs and the benefits of their use. After having a theoretical basis, a survey has been done among experts in nanotechnology applied to cancer.

Finally, with all the theoretical research plus the information added by the experts, it has been concluded that nanopharmaceuticals can induce the death of tumor cells, they can be a treatment against cancer. Its use is more beneficial than current treatments, since they are more efficient and less toxic, they do not cause as many side effects. Apart from treating cancer, they are also very efficient in detecting cancer earlier.

Nanotechnology with applications to cancer is already in force, and it has a promising future.

Keywords: cancer, apoptosis, nanopharmacs, targeting, efficiency, toxicity, side effects

Índex:

1. Introducció	5
2. Què és el càncer?	6
2.1. Cicle cel·lular de les cèl·lules normals i canceroses	6
2.2. Canvis cel·lulars en els teixits cancerosos	9
3. Tractaments actuals contra el càncer	11
3.1. Efectes secundaris dels tractaments	12
4. Què és l'apoptosi?	15
5. Factors que indueixen l'apoptosi	15
5.1. Via de mort cel·lular extrínseca	15
5.2. Via de mort cel·lular intrínseca	16
5.3. Fase final de l'apoptosi	17
6. L'apoptosi i el càncer	18
7. Què són els nanofàrmacs?	19
8. Tipus de nanopartícules	20
9. Nanoteràpia oncològica	21
9.1. Nanosistemes d'alliberament del fàrmac	21
9.2. Orientació selectiva dels nanomedicaments	22
10. Beneficis nanoteràpia	25
11. Els nanofàrmacs pel tractament del càncer	26
12. Altres aplicacions mèdiques de la nanotecnologia	28
13. Aproximació a experts en nanotecnologia aplicada al càncer	29
14. Conclusions	41
15. Annexos	42
16. Bibliografia	57

1. Introducció

Vaig descobrir que existia un mecanisme de mort cel·lular programada en el qual les cèl·lules anormals o malaltes s'autodestruïen, l'apoptosi. Però, doncs, per què existeix el càncer? Després de qüestionar-me aquesta pregunta, vaig tenir clar que volia fer recerca sobre això.

Sempre m'ha interessat el càncer, ja que està molt present en el dia a dia de moltes persones. Actualment, hi ha diferents tractaments contra el càncer, però, desafortunadament aquests tenen molts efectes secundaris perjudicials per a la salut dels pacients.

Els nanofàrmacs també sempre m'havien captat l'atenció. Volia saber com aquests poden influir en l'avenç de la medicina i en els tractaments de les malalties, com el càncer.

Per tant, per tal de buscar el que em motivés més, vaig relacionar els tres temes: el càncer, l'apoptosi i els nanofàrmacs.

La meva hipòtesi inicial va ser, potser la inducció de l'apoptosi mitjançant els nanofàrmacs a les cèl·lules tumorals, pot combatre el càncer i reduir els efectes secundaris dels tractaments actuals.

L'objectiu principal del treball és concloure si la hipòtesi plantejada és certa. Estudiant el procés d'autodestrucció cel·lular, la relació entre el càncer i l'apoptosi, els diferents tipus de nanopartícules, els sistemes d'alliberament de nanofàrmacs i comparant els efectes secundaris dels nanofàrmacs respecte dels tractaments convencionals vull concloure si l'ús de nanofàrmacs pot ser un tractament eficaç per combatre el càncer.

He trobat certes limitacions en la realització del meu treball, ja que he contactat amb molts instituts de recerca i professionals, però aquests no em podien oferir la seva ajuda. És a dir, no he pogut fer pràctiques en laboratoris ni visitar cap institut de recerca com a mi m'hagués agradat. Finalment, per a la meva part pràctica he realitzat un formulari obert perquè oncòlegs i investigadors poguessin contestar lliurement i així tenir un recull de respostes d'experts sobre com els nanofàrmacs podrien ser un tractament eficaç contra el càncer.

2. Què és el càncer?

El càncer és una alteració biològica i genètica de les cèl·lules que formen els teixits dels nostres òrgans. El creixement descontrolat de les cèl·lules pot donar lloc a un tumor, una massa de teixit innecessària. Aquest tumor pot ser maligne, pot envair i destruir teixits i òrgans veïns i a més, traslladar-se a través dels vasos sanguinis o el sistema limfàtic. Això pot portar a la metàstasi: el desenvolupament i la propagació del tumor del lloc d'origen a altres parts del cos. Quan el tumor és maligne, parlem de càncer. Per tant, el càncer es caracteritza pel desenvolupament de les cèl·lules anormals que es divideixen, creixen i es dispersen per qualsevol part del cos.

No tots els tumors són malignes, hi ha tumors que creixen a un ritme lent i que no es disseminen ni infiltren als teixits veïns, aquests s'anomenen benignes. Els tumors benignes es poden extirpar sense complicacions.

2.1. Cicle cel·lular de les cèl·lules normals i canceroses

Al llarg de la vida, moltes cèl·lules envelleixen i moren. Aquestes cèl·lules han de ser reemplaçades per tal del funcionament òptim del cos. El procés pel qual una cèl·lula es reproduïx per crear dues cèl·lules filles idèntiques a ella es coneix com a mitosi.

Cicle cel·lular normal:

Les cèl·lules normals neixen i passen per un període de creixement i diferenciació. Aquestes es divideixen en resposta a senyals externs que els indiquen l'inici de la divisió cel·lular. Els gens responsables de la divisió cel·lular s'activen i la cèl·lula es divideix. Per aturar el cicle, les cèl·lules normals actuen segons l'entorn i responen a diversos canvis. Si una cèl·lula nota que està rodejada d'altres cèl·lules, deixarà de dividir-se, això s'anomena inhibició per contacte. D'aquesta manera les cèl·lules creixeran quan sigui necessari, s'aturaran en el moment adequat i es dividiran de forma controlada. Si alguna cèl·lula desenvolupa mutacions o altres alteracions que no poden ser reparades, activa el seu propi programa de mort cel·lular, l'apoptosi,

per així aturar el seu creixement i desenvolupament. Les cèl·lules normals es divideixen i moren durant un període de temps programat.

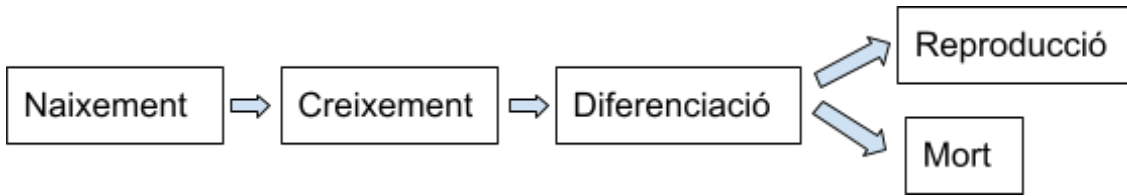


Figura 1: Cicle cel·lular normal. *Font: pròpia*

Cicle de les cèl·lules canceroses:

Les cèl·lules canceroses poden reproduir-se sense necessitat de rebre un senyal de creixement extern. A més a més, a diferència de les cèl·lules normals, les cèl·lules canceroses no presenten inhibició per contacte. És a dir, les cèl·lules canceroses no responen al senyal de detenció de divisió cel·lular, per tant, creixen fins i tot quan estan rodejades d'altres cèl·lules.

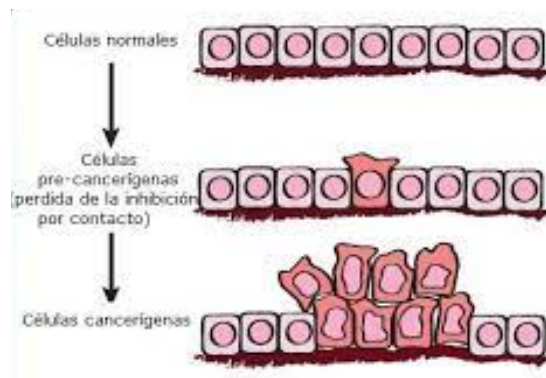


Figura 2: Pèrdua d'inhibició per contacte de les cèl·lules canceroses. *Font: Bioted, Morfologia de les cèl·lules canceroses.*

A diferència de les cèl·lules normals, les cèl·lules canceroses perden la capacitat de morir i es divideixen sense límit. És a dir, quan aquestes desenvolupen mutacions que no poden ser reparades, no moren, ja que han perdut la seva capacitat de

sotmetre's al procés d'apoptosi.

Aquests tres factors: el de poder-se dividir sense necessitat de rebre senyals externs, el no respondre a l'aturament de la divisió cel·lular i la pèrdua de la capacitat de mort programada, provoca la reproducció cel·lular de manera descontrolada. Això porta a l'acumulació de cèl·lules canceroses i la posterior formació del tumor maligne.



Figura 3: Cicle cel·lular cancerós. **Font:** pròpia

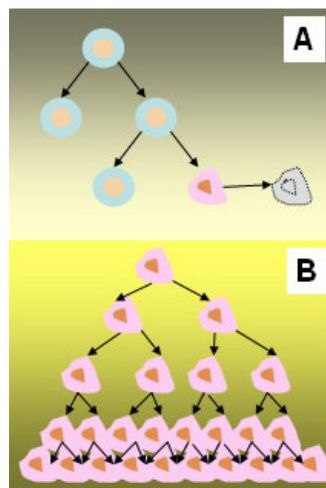


Figura 4: Cicles cel·lulars de les cèl·lules normals i canceroses. **Font:** Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica

L'esquema A representa el cicle cel·lular normal, on les cèl·lules es divideixen de manera controlada i si hi ha alguna defectuosa s'autoelimina mitjançant l'apoptosi. En l'esquema B podem observar un cicle cel·lular cancerós, on les cèl·lules defectuoses es reproduïxen descontroladament sense morir.

2.2. Canvis cel·lulars en els teixits cancerosos

Les cèl·lules canceroses són molt diferents de les cèl·lules normals:

Creixement: Les cèl·lules canceroses s'originen sense rebre senyals. Les cèl·lules normals només es formen quan reben aquests senyals.

Comunicació: Les cèl·lules canceroses no interactuen amb altres cèl·lules com fan les normals. Les normals responen als senyals enviats des d'altres cèl·lules properes que indiquen que han de parar de créixer o que s'han de destruir. Les canceroses no responen a aquests senyals.

Mort cel·lular: Les cèl·lules normals es moren sotmetent-se a l'apoptosi quan es danyen o envelleixen. Les cèl·lules canceroses no se sotmeten a l'apoptosi.

Dispersió: Les cèl·lules normals secreten substàncies que les fan enganxar-se en grup, no es desplacen a altres parts del cos. Les cèl·lules canceroses no produeixen aquestes substàncies i floten. Per aquesta raó, poden dispersar-se fàcilment a través del corrent sanguini o el sistema limfàtic per tot el cos.

Sistema immunitari: Les cèl·lules canceroses eviten el sistema immunitari, aquell que destrueix les cèl·lules danyades o anormals. Les cèl·lules canceroses enganyen al sistema immunitari per continuar vives i multiplicar-se. Fins i tot, algunes cèl·lules canceroses aconseguen que les cèl·lules immunitàries protegeixin el tumor en comptes d'atacar-lo.

Nutrients i energia: Els tumors fan que es formi un subministrament de sang directe mitjançant l'emissió de senyals químiques que estimulen l'angiogènesi; el creixement dels vasos sanguinis nous. D'aquesta manera arriben més vasos sanguinis que els subministren més oxigen i nutrients i els tumors augmenten la seva mida ràpidament. Les cèl·lules canceroses depenen de nutrients que són diferents dels que necessiten les cèl·lules normals. A més, algunes cèl·lules canceroses creen energia dels nutrients de formes diferents de les que utilitzen la

majoria de les cèl·lules normals. Això, permet que es multipliquin molt més ràpid.

Aparença física: L'estructura nuclear de les cèl·lules canceroses experimenta canvis. Tenen el nucli més gran, amb una forma irregular i presenta modificacions en els cromosomes, per exemple, parts del cromosoma repetides o que falten. Les cèl·lules normals tenen una forma regular i ovalada, mentre que les canceroses són irregulars i amb contorn. Les cèl·lules canceroses sovint també presenten canvis en les estructures cel·lulars. Per exemple, la mida del reticle endoplasmàtic i els mitocondris disminueix, l'aparell de Golgi està subdesenvolupat i hi ha més peroxisomes.

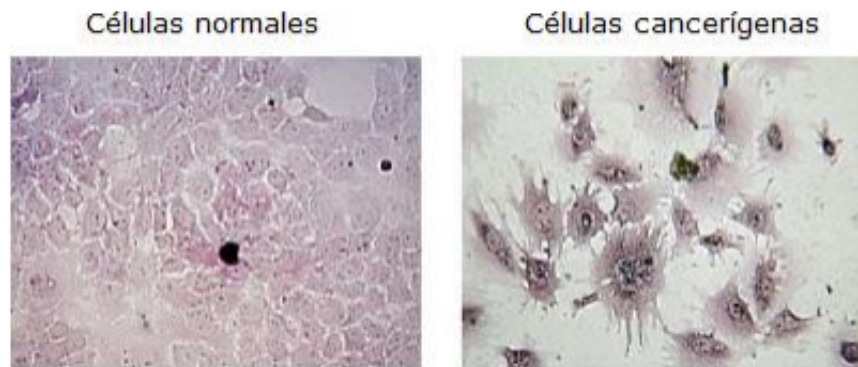


Figura 5: Diferències en la morfologia entre les cèl·lules normals i canceroses. **Font:** *Bioted, Morfologia de les cèl·lules canceroses.*

3. Tractaments actuals contra el càncer

Hi ha molts tractaments contra el càncer. El tractament que rebrà el pacient dependrà del seu tipus de càncer i l'estat d'aquest. Algunes persones només reben un tractament, mentre que la majoria reben una combinació de tractaments. Tots els tractaments convencionals que s'utilitzen avui dia per combatre el càncer, tenen efectes secundaris molt perjudicials per a la salut dels pacients.

Cirurgia: Extirpació del tumor i teixits propers del cos mitjançant una operació.

Quimioteràpia: Administració de fàrmacs que s'utilitzen per eliminar les cèl·lules canceroses. Es poden administrar via oral, per injecció o via intravenosa.

Radioteràpia: Ús de radiografies o partícules radioactives per eliminar les cèl·lules canceroses. Com que la radiació és més perjudicial per a les cèl·lules que creixen ràpidament, la radioteràpia danya més a les cèl·lules canceroses que a les normals. Aquest tractament evita que les cèl·lules canceroses creixin i es divideixin.

Immunoteràpia: Utilitza substàncies produïdes pel cos o en un laboratori per ajudar al sistema immunitari a treballar de manera més enfocada per combatre el càncer. Aquest tractament depèn de la capacitat del sistema immunitari per a combatre infeccions. Se subministra per via intravenosa o mitjançant injeccions. L'objectiu és aconseguir aturar el creixement de les cèl·lules canceroses, evitar la propagació del càncer i millorar la capacitat del sistema immunitari.

Teràpies dirigides: La finalitat d'aquest tractament és causar menys danys a les cèl·lules normals que amb els altres tractaments. Es concentra en objectius específics de les cèl·lules canceroses. Aquests objectius tenen un paper molt important en el creixement de les cèl·lules canceroses. Per tant, utilitzen aquests objectius perquè el medicament inhabiliti les cèl·lules canceroses de manera que no puguin propagar-se. S'administren via oral o per via intravenosa.

Teràpia hormonal: S'utilitza per tractar càncers que són alimentats per hormones,

com per exemple el càncer de mama, de pròstata o d'ovari. Aquesta teràpia utilitza medicaments per aturar o bloquejar les hormones naturals del cos. D'aquesta manera s'atura el creixement de les cèl·lules canceroses. S'administra via oral o via intravenosa.

Hipertèrmia: Aplicació de calor a través d'una sonda per danyar i eliminar les cèl·lules tumorals sense danyar les cèl·lules normals.

Teràpia làser: Utilitza un feix de llum molt estret i enfocat per destruir les cèl·lules canceroses. S'aplica a través d'un tub prim que es col·loca dins del cos i unes petites fibres dirigeixen la llum a les cèl·lules canceroses. Sovint es combina amb altres tractaments.

Teràpia fotodinàmica: El pacient rep una injecció d'un medicament que és sensible a un tipus de llum. Després, un metge aplica la llum a les cèl·lules canceroses, d'aquesta manera la llum converteix el medicament en una substància que elimina les cèl·lules canceroses.

Crioteràpia: Ús d'un gas extremadament fred per congelar i eliminar les cèl·lules canceroses. Molt sovint s'utilitza per eliminar les cèl·lules precanceroses de la pell o el coll uterí. També es pot aplicar als tumors dins del cos, com tumors de fetge o de pròstata.

3.1. Efectes secundaris dels tractaments

Els tractaments convencionals del càncer actuen contra les cèl·lules actives. Les cèl·lules actives són aquelles que estan en creixement i es divideixen en dues cèl·lules filles iguals. Les cèl·lules canceroses són actives, però també ho són algunes cèl·lules sanes. Com per exemple, les cèl·lules de la sang, la boca, el sistema digestiu... Per aquesta raó existeixen els efectes secundaris, perquè els tractaments a part de danyar i eliminar les cèl·lules canceroses també danyen i eliminen les cèl·lules sanes.

Hi ha molts efectes secundaris, els més típics són:

Anèmia: El cos no té suficients glòbuls vermells, les cèl·lules que porten oxigen dels pulmons a tot el cos.

Alopècia: Caiguda de cabell causada per la radioteràpia o quimioteràpia.

Diarrea i restrenyiment

Canvis en la pell i ungles: Sequedat, picor, envermelliment o descamació.

Deliri: Estat mental de confusió. Canvis en la consciència, pensaments, conducta...

Dolor general

Edemes: Acumulació de líquids en els teixits cel·lulars que causa inflamació.

Falta de gana

Fatiga: Pot ser física, emocional o mental.

Inflamació d'òrgans

Limfedema: El líquid limfàtic no drena adequadament, s'acumula en teixits i causa inflamació. Això passa quan una part del sistema limfàtic està danyat, per exemple durant la radioteràpia.

Infeccions i neutropènia: Invasió en el cos de microbis, bacteris, virus o fongs. Es redueixen el nombre de glòbuls blancs. Això causa neutropènia, un nombre més baix de glòbuls blancs del normal.

Nàusees i vòmits

Neuropatia perifèrica: Dany dels nervis perifèrics, els quals porten informació des del cervell a altres parts del cos. Sovint es danyen els nervis sensorials i això causa formigueig, incapacitat de sentir el dolor...

Problemes de memòria o de concentració

Problemes dentals, bucals i a la gola: Alguns tractaments poden danyar les glàndules salivals i els teixits de la boca. Això pot dificultar mastegar i el pas d'aliments sense problemes.

Problemes per dormir

Problemes de salut sexual i de fertilitat: Pèrdua d'interès sexual. També poden disminuir la fertilitat o produir infertilitat.

Problemes urinaris i de bufeta: Irritació de la bufeta i de les vies urinàries. Danys a les cèl·lules dels ronyons.

Trombocitopènia: Augment del risc de patir hemorràgies i blaus. Els tractaments poden reduir el nombre de plaquetes en sang, les cèl·lules que ajuden a aturar les hemorràgies. Quan es tenen poques plaquetes se sagna molt i surten hematomes amb més facilitat.

4. Què és l'apoptosi?

L'apoptosi és un procés de mort cel·lular programada. L'apoptosi és un procés bioquímic natural en què moren i es renoven les cèl·lules. Ve codificada en la informació genètica de la mateixa cèl·lula, per tant, és la mateixa cèl·lula que dicta com i quan serà eliminada.

L'apoptosi es produeix en diferents etapes. Per exemple, en el procés de formació de la mà. La mà, a l'inici, té els dits units per una fina membrana, però quan les cèl·lules d'aquest teixit membranós entren en apoptosi, aquestes desapareixen. Normalment, l'apoptosi es produeix en les cèl·lules que ja han dut a terme la seva funció durant el temps suficient al cos i els toca renovar-se, per així donar lloc a cèl·lules noves i joves.

5. Factors que indueixen l'apoptosi

L'apoptosi és conseqüència de l'activació d'uns enzims anomenats caspases, que són les iniciadores i executores del procés. Hi ha diverses vies pel qual les caspases poden ser activades. Les dues més comunes són la via associada a canvis en la permeabilitat mitocondrial, anomenada intrínseca o mitocondrial, i l'altra associada a senyals originats en els receptors de mort cel·lular localitzats a la membrana plasmàtica, la via extrínseca o del receptor de la mort.

5.1. Via de mort cel·lular extrínseca

S'inicia amb la unió d'un lligand de la mort (proteïna FasL), a un receptor especialitzat, anomenat receptor de la mort (Fas), a la membrana plasmàtica de la cèl·lula. El receptor Fas s'activa en unir-se al seu lligand, FasL. Aquests receptors són proteïnes que s'expressen en moltes cèl·lules de l'organisme. Quan el receptor de la membrana s'activa, en unir-se al seu lligand, es produeixen una sèrie d'alteracions, que comporta el reclutament de molècules adaptadores, que permeten l'activació de les caspases iniciadores. Quan s'uneixen FasL als receptors s'activa la caspasa iniciadora 8. Posteriorment, s'activa la caspasa 3, iniciant així l'apoptosi.

5.2. Via de mort cel·lular intrínseca

L'apoptosi de les cèl·lules durant el desenvolupament embrionari depèn de la via intrínseca, que s'inicia dins la cèl·lula. Els estímuls interns, com un dany irreparable genètic, són disparadors de la iniciació de la via mitocondrial. Aquesta via està regulada per un grup de proteïnes que pertanyen a la família Bcl-2. Hi ha dos grups principals de proteïnes Bcl-2: les proteïnes proapoptòtiques (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim y Hrk) i les antiapoptòtiques (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 i Mcl-1). Les proteïnes antiapoptòtiques frenen l'apoptosi bloquejant l'alliberament mitocondrial de citocrom-C, en canvi, les proteïnes proapoptòtiques actuen afavorint l'alliberament del citocrom-C des del mitocondri fins al citoplasma. El balanç entre les proteïnes proapoptòtiques i antiapoptòtiques determina si s'iniciarà o no l'apoptosi. La capacitat d'induir a l'apoptosi de les proteïnes proapoptòtiques pot realitzar-se a través de la inhibició de les proteïnes antiapoptòtiques o a través de la capacitat d'aquestes proteïnes d'inserir-se a la membrana mitocondrial i formar porus en aquesta, permetent l'alliberament de citocrom-C. L'alliberament en el citoplasma de citocrom-C activa a la caspasa 9, i posteriorment la caspasa 3, que inicia el procés.

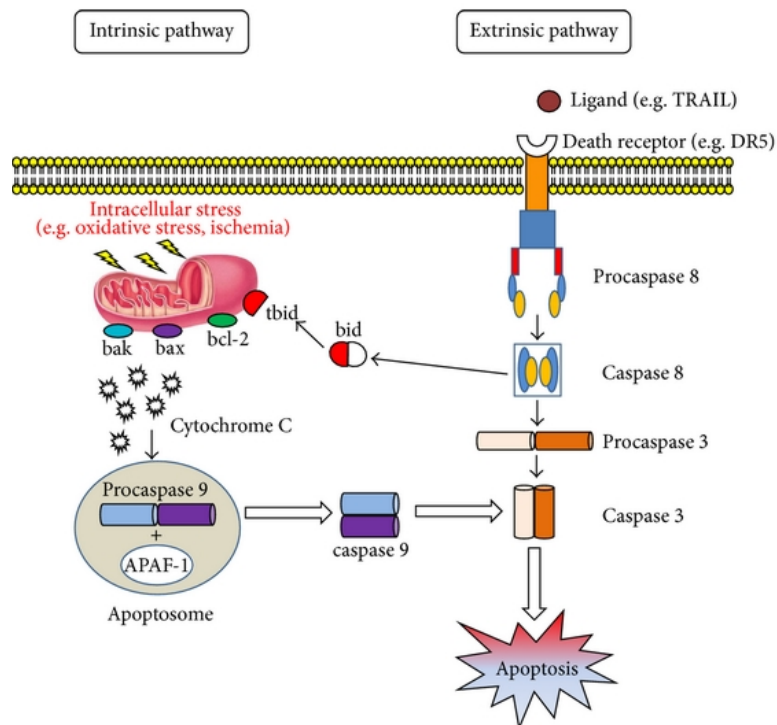


Figura 6: Via de mort cel·lular intrínseca i extrínseca. **Font:** *BioMed Research International*

5.3. Fase final de l'apoptosi

Les vies intrínseca i extrínseca conclouen amb l'activació de la caspasa 3. Amb l'activació de la caspasa 3 s'arriba a una via comuna, la fase executora; a l'interior de la cèl·lula es produeixen una sèrie de processos bioquímics que comporten la degradació de proteïnes i de la cromatina. Aquest procés es produeix de manera ordenada i controlada. La caspasa 3 induïx a la fragmentació de les proteïnes del citoesquelet, proteïnes de reparació d'ADN... Per aquesta raó, la cèl·lula comença a presentar canvis morfològics típics de l'apoptosi. Les cèl·lules s'encongeixen i desenvolupen protuberàncies a la seva superfície. Comença la ruptura de l'ADN del nucli en fragments petits i alguns orgànuls de la cèl·lula, com el reticle endoplasmàtic, es descomponen en fragments. Seguidament, es formen petites vesícules a partir de la membrana cel·lular. Aquestes vesícules, anomenades cossos apoptòtics, contenen els elements de l'interior de la cèl·lula. Les vesícules alliberen senyals que atrauen les cèl·lules immunitàries que s'encarreguen de destruir restes, anomenades cèl·lules fagocitàries. Les cèl·lules especialitzades envolten aquestes vesícules, produint així la fagocitosi d'aquestes.

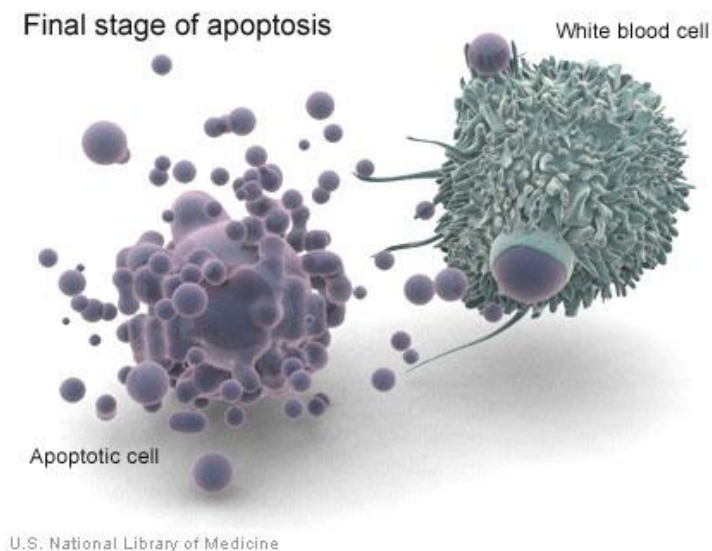


Figura 7: Fase final de l'apoptosi: cèl·lula fagocitària envoltant els cossos apoptòtics de la cèl·lula.
Font: U.S. National Library of Medicine

6. L'apoptosi i el càncer

L'apoptosi forma part dels mecanismes reguladors del cicle cel·lular. Quan una cèl·lula pateix un dany es destrueix ràpidament mitjançant aquest procés, prevenint així el desenvolupament del càncer. Però, si l'apoptosi no es duu a terme, les cèl·lules danyades poden sobreviure, tornar-se immortals i convertir-se en cèl·lules canceroses que no paren de multiplicar-se. En conclusió, l'apoptosi és un procés normal i necessari. A part, l'apoptosi també juga un paper fonamental en la progressió del càncer. Perquè una cèl·lula cancerosa es propagui cap a qualsevol altra part del cos (metàstasi), ha de sobreviure en la sang i al sistema limfàtic, però l'apoptosi pot evitar que això passi. Tot i això, en moltes ocasions el càncer aconsegueix propagar-se. Això és a causa que les cèl·lules canceroses són capaces d'evitar l'apoptosi, per tant, poden dividir-se contínuament malgrat les seves anormalitats.

Les cèl·lules canceroses l'eviten amb l'adhesió de les proteïnes Bcl-2 a les proteïnes Bax i Bak, impeding la formació de porus en les membranes dels mitocondris. D'aquesta manera s'impedeix l'alliberament de citocrom-C, la posterior activació de la caspasa 3, i l'inici de l'apoptosi. A més, les proteïnes canceroses poden patir una deficiència en l'activitat de la proteïna p53. La proteïna p53, en cèl·lules normals, realitza la detecció de danys a l'ADN, que són els que estimulen l'inici de l'apoptosi. A causa de la desactivació de la proteïna p53, no es pot iniciar el procés en les cèl·lules canceroses.

En conclusió, l'anormalitat que presenten les cèl·lules canceroses d'evitar l'apoptosi és causada per la deficiència de la proteïna p53 o per la deficiència en la regulació de les proteïnes proapoptòtiques. En evitar l'apoptosi, el desenvolupament d'un tumor maligne es facilita.

7. Què són els nanofàrmacs?

Els nanofàrmacs són biomolècules associades a nanopartícules. Aquestes nanopartícules serveixen de vehicle per a tractaments que no poden accedir a la cèl·lula tumoral per les seves característiques. Els nanofàrmacs transporten fàrmacs al seu lloc d'acció, en cas del càncer: a la cèl·lula tumoral. Les nanopartícules tenen unes dimensions entre 1 i 100 nanòmetres

En els nanofàrmacs la nanopartícula conté el fàrmac actiu, actuant així com a nanoportador.

L'objectiu del nanofàrmac és millorar la distribució, duració mitjana, solubilitat i perfil d'alliberació del fàrmac. L'ús de nanofàrmacs permet un augment de l'eficàcia del fàrmac i una disminució dels efectes secundaris. També es persegueix reduir la toxicitat aguda i crònica i aconseguir una millor resposta a una dosi menor.

8. Tipus de nanopartícules

Les característiques físiques de les nanopartícules són aconseguïdes durant la síntesi de la nanopartícula: forma, mida, permeabilitat i superfície... Aquestes condicionen les seves propietats i la seva farmacocinètica. Els materials i les tecnologies que s'utilitzen per a la construcció de nanosistemes d'alliberament de fàrmacs són molt diversos, però es poden classificar de manera molt general en dos grans grups:

- a) nanoestructures orgàniques: En aquest grup es troben els materials polimèrics amb els quals es construeixen nanoesferes, nanocàpsules, micelles, liposomes, dendrímers i conjugats polímer-fàrmac.
- b) nanoestructures inorgàniques: Nanopartícules d'or, d'òxids metàl·lics, nanopartícules de sílice mesoporosa i nanotúbuls de carboni.

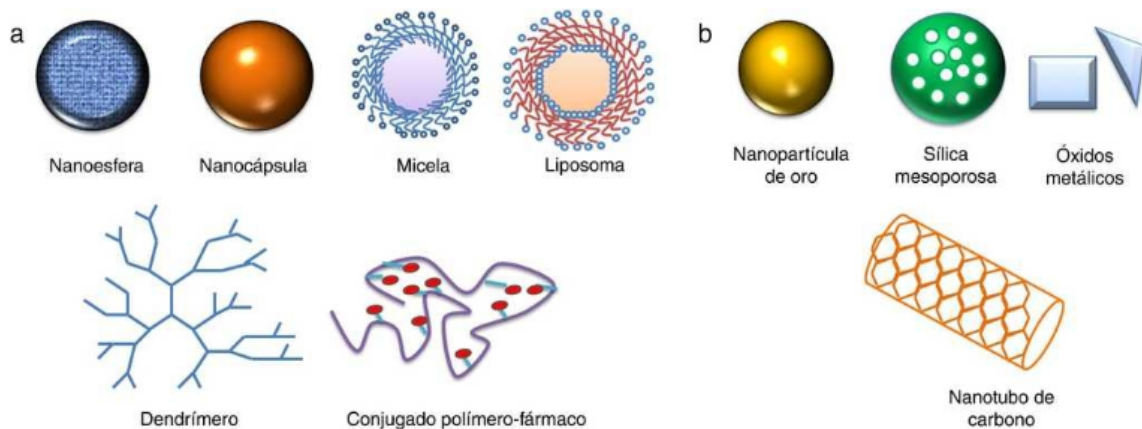


Figura 8: Representació de nanoestructures orgàniques (a) i inorgàniques (b) pel transport i alliberament de fàrmacs. **Font:** La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos.

Hi ha diferents tipus i formes de nanofàrmacs, però tots persegueixen un objectiu específic: viatjar fins al teixit tumoral, arribar a les cèl·lules canceroses per les quals són dissenyats i alliberar el fàrmac.

9. Nanoteràpia oncològica

9.1. Nanosistemes d'alliberament del fàrmac

Dins de la nanomedicina hi ha el sector de nanodiagnostics, que és la detecció d'una malaltia o mal funcionament cel·lular a partir de nanodispositius, per exemple, la localització del càncer, la nanomedicina regenerativa, que s'encarrega de regenerar teixits i òrgans danyats a partir de la teràpia gènica i la nanoteràpia; l'alliberament de fàrmacs de manera controlada.

La nanoteràpia és l'ús de nanopartícules com a agents terapèutics. A l'interior de les nanopartícules que hem vist anteriorment, es troba el fàrmac, que actua només en les cèl·lules canceroses.

Els nanosistemes d'alliberament d'un fàrmac s'inicien amb la prèvia encapsulació i desactivació del fàrmac dins la nanopartícula, ja que és d'alta importància que el fàrmac no actuï durant el trajecte. La nanopartícula arriba al teixit tumoral gràcies a l'acció d'antígens i anticossos que dirigeixen la nanopartícula.

Una vegada a la cèl·lula cancerosa, s'indueix l'alliberament del fàrmac a una velocitat apropiada com a resposta a diferents estímuls. L'entrega del fàrmac ha de ser de manera controlada i ha de ser en resposta a un estímul intern: nivell de pH, presència d'enzims... o bé extern: llum, temperatura, camp magnètic... Per exemple, l'aplicació d'un camp magnètic de baixa intensitat o de llum infraroja, provoca la vibració de les nanopartícules i això genera un escalfament. Aquest escalfament comporta la destrucció de la nanopartícula, sense afectar a les cèl·lules que l'envolten. Una altra manera d'alliberar el fàrmac és que el contacte directe entre la cèl·lula cancerosa i la nanopartícula provoqui que la nanopartícula entri dins la cèl·lula mitjançant endocitosi. Una vegada a dins, un lisosoma destruirà la membrana que envolta la nanopartícula i s'alliberarà el fàrmac.

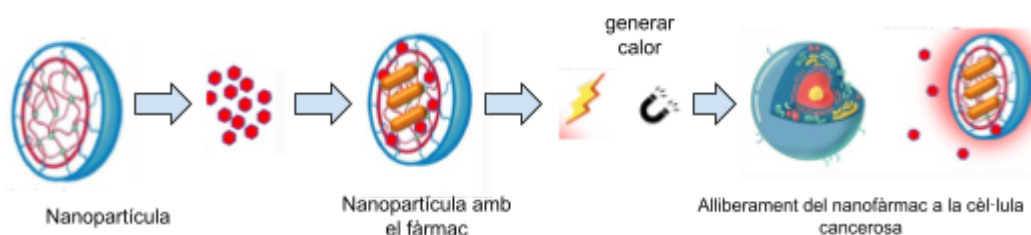


Figura 9: Nanoteràpia **Font esquema:** pròpia **Font imatges:** MediTravel

9.2. Orientació selectiva dels nanomedicaments

Els nanosistemes d'alliberament es desenvolupen per identificar el lloc afectat: un òrgan, una cèl·lula, un compartiment cel·lular (nucli, citoplasma) o un orgànu, dirigir-se a ell i entregar selectivament la seva càrrega terapèutica. Les tres components principals dels sistemes d'alliberament basats en la nanotecnologia són: gran potencial de penetració, contenir l'agent que indueix l'apoptosi (medicament anticancerigen) i un transportador. Les estratègies per aconseguir l'orientació i acumulació dels nanofàrmacs en les cèl·lules tumorals es basen en dos mecanismes diferenciats: el targeting actiu i passiu.

Targeting passiu: El targeting passiu o també anomenat efecte de permeabilitat i retenció incrementada consisteix en el transport de nanosistemes a través d'espais intracel·lulars fins a arribar a l'acumulació de nanofàrmacs en el teixit tumoral. L'endoteli dels capil·lars del tumor té una fisiologia característica; les seves cèl·lules es troben sovint separades per espais d'entre 200 i 600 nm, permetent així el pas de nanoestructures a través d'ells. A més a més, l'acumulació dels nanomedicaments es veu afavorida per la pobra circulació limfàtica i la capacitat endocítica de les cèl·lules tumorals.

Com es veu en la figura 10, en aquest tipus de biodistribució selectiva els nanomedicaments i els fàrmacs travessen fàcilment l'endoteli dels vasos sanguinis del tumor gràcies a l'existència de grans espais en ells (1). Els nanomedicaments són retinguts a causa de la pobra circulació limfàtica (2a). En canvi, els fàrmacs no són retinguts i continuen circulant (2b).

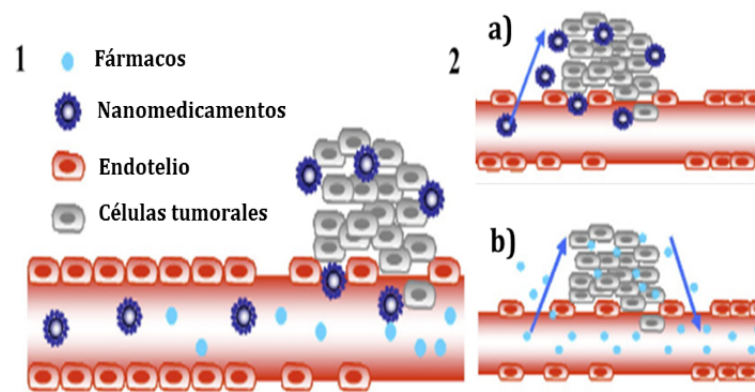


Figura 10: Representació del mecanisme de biodistribució selectiva per l'efecte de permeabilitat i retenció incrementada. **Font:** Nanoteràpias oncológicas

Targeting actiu: El targeting actiu fa referència a l'orientació activa del nanomedicament i no a la simple acumulació en el teixit tumoral. El targeting actiu funciona per l'especificitat dels nanomedicaments cap a les cèl·lules diana, es basa en reconeixement molecular. Aquesta especificitat s'aconsegueix a través de processos de reconeixement cel·lular, aprofitant la sobreexpressió de diferents tipus de receptors que es troben a la superfície de les cèl·lules tumorals. Es modifiquen les superfícies dels nanosistemes amb diferents molècules o lligands, des de senzilles molècules de baix pes molecular a les macromolècules més complexes. La figura 11 és un esquema de l'ús de nanomedicaments amb orientació a receptors superficials que es troben a les cèl·lules tumorals, és a dir, els lligands de la superfície del nanofàrmac s'uneixen amb el receptor de les cèl·lules tumorals. Mitjançant el mecanisme de targeting actiu el nanomedicament pot alliberar el fàrmac de manera selectiva en el teixit tumoral.

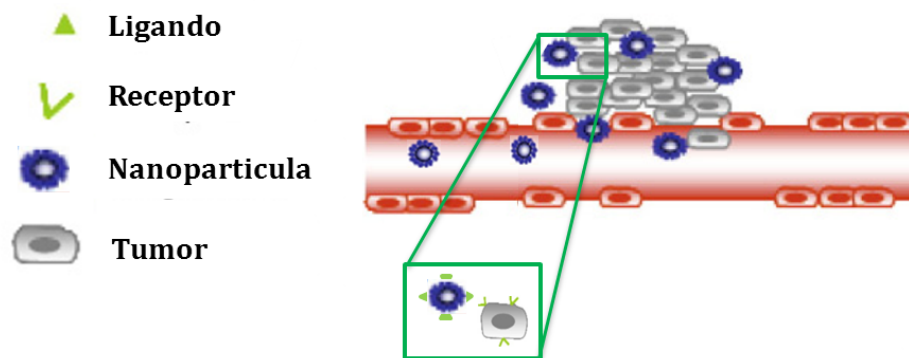


Figura 11: Representació del mecanisme de biodistribució targeting actiu **Font:** Nanoteràpies oncológicas

Unió del nanofàrmac a la cèl·lula diana:

En general, els fàrmacs no saben on està la cèl·lula diana i es dispersen per tot l'organisme, d'aquesta manera només una quantitat petita arriba l'objectiu terapèutic i el fàrmac arriba a regions o teixits saludables produint l'aparició d'efectes secundaris. En canvi, en el targeting actiu els nanomedicaments activen el fàrmac dins d'un nanovehicle transportador i és dirigit directament cap a la cèl·lula diana.

La mida nanomètrica dels nanofàrmacs els permet arribar a qualsevol part del cos, tot i això, han de ser capaços de trobar les cèl·lules diana. Cada tipus de cèl·lula,

segons al teixit a què pertany, té diferents proteïnes a la seva superfície. Les cèl·lules canceroses també tenen el seu propi conjunt de proteïnes.

Les nanopartícules tenen sensors, lligands, a la seva superfície que els permeten unir-se a les proteïnes de les cèl·lules corresponents. Per tal que el nanofàrmac trobi la cèl·lula diana, s'han d'afegir els lligands específics al nanofàrmac que corresponguin amb les proteïnes específiques de la superfície de la cèl·lula diana.

A la figura 13 es pot observar com tant les cèl·lules sanes com les tumorals tenen diferents anticossos a la seva superfície. Gràcies a la modificació dels anticossos (ligands de reconeixement) de la superfície de les nanopartícules es pot aconseguir la unió de les nanopartícules a les cèl·lules tumorals corresponents. Una vegada la nanopartícula és unida a la cèl·lula tumoral, la cèl·lula la menja i el fàrmac actua.

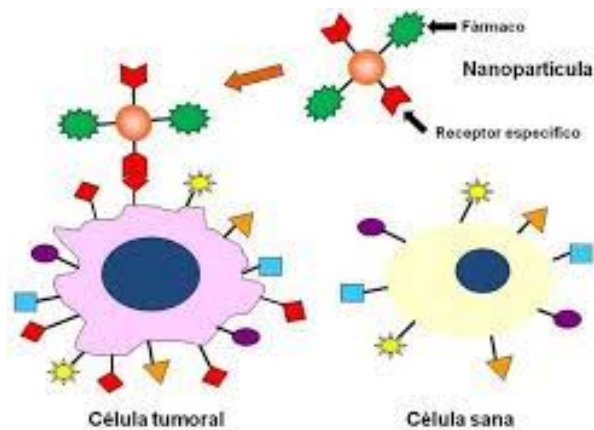


Figura 12: Esquema de la terapia dirigida de nanofàrmacs cap a les cèl·lules tumorals. **Font:** INA

10. Beneficis nanoteràpia

El tractament del càncer la majoria de vegades recau en la quimioteràpia. El mecanisme d'acció dels agents quimioterapèutics es basa en interferència de la proliferació cel·lular per evitar la divisió cel·lular descontrolada de les cèl·lules canceroses. Però, les cèl·lules sanes també es troben en constant procés de proliferació, i com que aquests tractaments no distingeixen entre cèl·lules sanes i malignes, la quimioteràpia es converteix en efectes adversos molt greus durant el tractament. En canvi, la nanoteràpia posseeix una sèrie de característiques que la fan un tractament revolucionari, ja que redueix de forma significativament els inconvenients dels fàrmacs convencionals. Els beneficis de la nanoteràpia són:

Reducció d'efectes secundaris: Gràcies a la distribució dirigida el fàrmac només arriba als teixits afectats, per tant, els efectes secundaris es veuen molt reduïts o són inexistents.

Disminució dosis: A causa de la seva estructura i mida, els nanosistemes es poden carregar amb una gran quantitat de fàrmac, creant sistemes de reserva, amb el que es podria disminuir el nombre de dosis en un tractament. A més a més, gràcies a les capes amb les quals es cobreixen les nanopartícules per a fer-les invisibles al nostre sistema immunitari s'evita la degradació del fàrmac i, per tant, no es perd tanta quantitat. A diferència dels nanofàrmacs, els fàrmacs convencionals es degraden per les barreres biològiques i només arriba entre un 3-5% del fàrmac a les cèl·lules d'interès. A part, manipulant l'estructura i les propietats fisicoquímiques, es poden carregar dos fàrmacs diferents en un sol sistema per dur a terme teràpies de combinació.

Augment del temps de circulació: La mida nanomètrica dels nanofàrmacs allarga el temps de circulació de les nanopartícules pel cos. En canvi, els fàrmacs convencionals s'eliminen amb rapidesa per la bufeta urinària o altres vies i per aquesta raó s'augmenta encara més la dosi de fàrmac sistèmic de la necessària.

En conclusió, en la nanoteràpia hi ha una disminució en la degradació i pèrdua del fàrmac, en la dosi per a fer efecte, en els efectes secundaris i la toxicitat i un augment en el temps de circulació del fàrmac.

11. Els nanofàrmacs pel tractament del càncer

Year approved	Name	Type	Active drug	Diameter (references)	Type of cancer
Japan (1994)	Zinostatin stimalamer	Polymer protein conjugate	Styrene maleic anhydride neocarzinostatin (SMANCS)	*	Renal cancer
FDA (1995) EMA (1996)	Doxil/caelyx	Liposome (PEGylated)	Doxorubicin	80–90 nm [82]	HIV-associated Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, metastatic breast cancer, multiple myeloma
FDA (1996)	DaunoXome	Liposome (non-PEGylated)	Daunorubicin	45 nm [83]	HIV-associated Kaposi's sarcoma
Taiwan (1998)	Lipo-Dox	Liposome	Doxorubicin	180 nm [84]	Kaposi's sarcoma, breast and ovarian cancer

Year approved	Name	Type	Active drug	Diameter (references)	Type of cancer
FDA (1999)	DepoCyt	Liposome	Cytosine arabinoside (cytarabine)	10–20 µm [84]	Neoplastic meningitis
EMA (2000)	Myocet	Liposome	Doxorubicin	190 nm [84]	Breast cancer
FDA (2005) EMA (2008)	Abraxane	Nanoparticle albumin bound	Paclitaxel	130 nm [27]	Advanced non-small-cell lung cancer, metastatic pancreatic cancer, metastatic breast cancer
FDA (2006)	Oncaspar	PEG protein conjugate	L-Asparaginase	50–200 nm [84]	Leukemia
South Korea (2007)	Genexol-PM	PEG-PLA polymeric micelle	Paclitaxel	20–50 nm [85]	Breast cancer, Lung cancer, Ovarian cancer [126]
EMA (2009)	MEPACT	Liposome (non-PEGylated)	Mifamurtide	*	Osteosarcoma
EMA (2010)	NanoTherm	Iron oxide nanoparticle	–	20 nm [86]	Thermal ablation glioblastoma
FDA (2012)	Marqibo	Liposome (non-PEGylated)	Vincristine	100 nm [87]	Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia
FDA (2015)	MM-398 (Onivyde)	Liposome (PEGylated)	Irinotecan	80–140 nm [88]	Metastatic pancreatic cancer (2nd line)

Figura 13: Taula de nanofàrmacs que es troben disponibles en el mercat farmacèutic. **Font:** Cancer nanomedicine

12. Altres aplicacions mèdiques de la nanotecnologia

La nanotecnologia no només s'utilitza per al diagnòstic i tractament del càncer, sinó també en altres aplicacions biomèdiques com el tractament de la diabetis, infeccions víriques, infeccions micòtiques, teràpia gènica...

La nanotecnologia també permet estudiar el cervell amb molt més detall. Les nanopartícules són capaces d'arribar a àrees de difícil accés en el cervell i han demostrat un alt potencial per al diagnòstic i tractament de malalties neurodegeneratives, com l'Alzheimer.

A part de les aplicacions de la nanotecnologia en el diagnòstic i tractament de certes malalties, la nanotecnologia té un paper fonamental en els equips i estructures d'hospitals. Actualment, les nanopartícules de plata i òxid de zinc s'incorporen a equips com bisturís i xeringues o a instal·lacions hospitalàries per tal de conferir la propietat antimicrobiana. És a dir, per impedir la proliferació de microorganismes patògens com bacteris i fongs.

Gràcies a la nanotecnologia també s'estan desenvolupant microxips amb nanosensors amb diferents objectius. Per exemple, microxips amb nanosensors que recorreguessin el torrent sanguini permetrien detectar els símptomes que precedeixen un infart i avisar abans que aquest es produeixi. En l'actualitat, la nanotecnologia té moltes aplicacions mèdiques i moltes més en vies de desenvolupament.

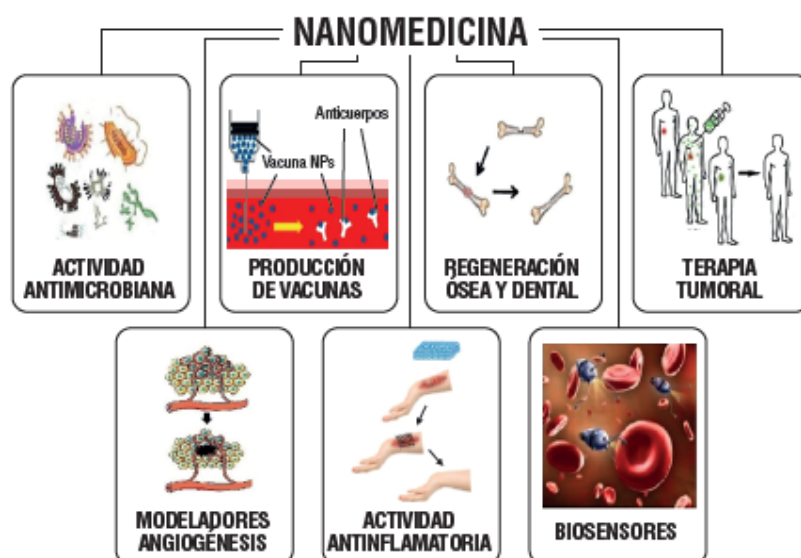


Figura 14: Aplicacions mèdiques de la nanotecnologia *Font: Therapeutic uses of nanomaterials and nanoparticles*

13. Aproximació a experts en nanotecnologia aplicada al càncer

Per poder fer aquesta aproximació, he contactat amb molts instituts de recerca i experts en nanotecnologia i oncologia:

- ICO Hospitalet (Unitat d'Investigació Clínica i Unitat de Farmàcia)
- ICO Badalona i Girona
- Carles Quiñones: Cap Farmàcia Germans Tries i Pujol
- Tots els grups de recerca de l'IBEC
- Grups de recerca del VHIO
- Fundació Josep Carreras
- ICN2
- María del Puerto Morales Herrero: científica de l'institut de Ciència de Materials
- Carles Cordón: Metge i oncòleg. Director de la Divisió de Patologia Molecular del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York.
- Lucía Martín Banderas: Professora titular de la Facultat de Farmàcia (Sevilla)
- María Jesús Vicent: Cap del Polymer Therapeutics Lab (València)
- JM Martínez Sesmero: Cap del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic San Carlos J
- Departament de Immunologia i Oncologia del Centre Nacional de Biotecnologia

Com que no va ser possible fer cap pràctica a cap institut de recerca, vaig realitzar un formulari amb dotze preguntes obertes perquè experts en l'aplicació de la nanotecnologia al càncer poguessin contestar lliurement. Les respostes per part de vuit experts es troben adjuntes als annexos del treball.

Les respostes a les enquestes són del director de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) Josep Samitier Martí, la Cap de servei de farmàcia Eva Martínez de la Corporació Salut Maresme i la Selva, la professora titular Lucía Martín i la professora contractada doctora Josefa Álvarez Fuentes de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Sevilla, la científica de l'institut de Ciència de Materials de Madrid María del Puerto Morales Herrero, el Cap del Servei de Farmàcia de

l'Hospital Clínic San Carlos JM Martínez Sesmero i David Egea i Neus Daviu del departament de Immunologia i Oncologia del Centre Nacional de Biotecnologia.

Nom	Càrrec	Institut/Hospital
Josep Samitier Martí	Director de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya	 Institute for Bioengineering of Catalonia
Eva Martínez	Cap de servei de farmàcia de la Corporació Salut Maresme i la Selva	 Corporació de Salut del Maresme i la Selva
Lucía Martín	Professora titular de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Sevilla	
Josefa Álvarez Fuentes	Professora contractada doctora de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Sevilla	
María del Puerto Morales Herrero	Científica de l'Institut de Ciència de Materials de Madrid	 Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid
JM Martínez Sesmero	Cap del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic de San Carlos	
David Egea	Investigador del departament d'Immunologia i Oncologia del Centre Nacional de Biotecnologia	 CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA
Neus Daviu	Investigadora del departament d'Immunologia i Oncologia del Centre Nacional de Biotecnologia	 CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA

Les respostes d'aquests vuit experts m'han permès fer un anàlisi pregunta per pregunta i extreure'n conclusions.

Anàlisi de les enquestes:

Punt en què es troba la nanomedicina aplicada al càncer:

Actualment, l'estat de la nanoteràpia com a mètode per combatre el càncer es descriuria com en fase preliminar¹. Hi ha moltes iniciatives perseguint l'objectiu de traslladar tots els estudis de laboratori a la teràpia real, però encara falten molts més estudis i més assajos clínics per poder convertir la nanoteràpia en un tractament actual. Hi ha moltíssima investigació, però no s'avança al mateix ritme en els assajos clínics. Tot i això, ja existeixen alguns nanoproduïdes comercialitzats. També hi ha nous nanofàrmacs en estudis que ja es troben en assajos clínics fase III² i ja es realitzen les primeres proves clíniques en humans. En conclusió, tot i que alguns nanofàrmacs contra el càncer ja es comercialitzen, majoritàriament la nanoteràpia es troba en un punt experimental en vies de desenvolupament i en procés d'expansió.

Aplicació de la nanotecnologia al tractament del càncer:

Hi ha diverses formes d'aplicar la nanotecnologia al tractament del càncer. D'entre elles els experts han destacat:

Ús de nanosistemes com vehicles pel transport i alliberament del fàrmac anticancerós: Són sistemes nanomètrics que vehiculen fàrmacs antitumorals capaços d'arribar de forma selectiva a les cèl·lules canceroses. Aquests nanosistemes faciliten l'accés del fàrmac a parts de l'organisme on el fàrmac convencional no tindria accés o no arribaria en la concentració adequada per fer efecte. Aquesta capacitat que tenen els nanosistemes de dirigir-se específicament a les cèl·lules canceroses s'aconsegueix a través de col·locar molècules a la seva superfície que interaccionin amb els receptors que se sobre-exprimeixen en les cèl·lules canceroses. Això permet que el fàrmac no es degradi a la sang i ofereix menys efectes secundaris, ja que es dirigeix específicament al tumor.

¹ fase preliminar: Els estudis en fase preliminar o de laboratori inclouen estudis cel·lulars o amb animals. Si aproven aquesta fase, atorguen el permís per fer proves en humans.

² fase III: assajos clínics en fase III són aquells on comparen la seguretat i l'eficàcia del nou tractament amb el tractament estàndard actual. Si passa la fase III, només falta que l'ús del medicament sigui aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i productes Sanitaris.

Hipertèrmia: Ús de nanopartícules magnètiques que responen a l'estímul extern d'un camp magnètic. S'injecten les nanopartícules i aquestes arriben al tumor, quan se'ls aplica un camp magnètic, aquestes vibren i produeixen calor de manera localitzada, i amb la calor que alliberen les nanopartícules, les cèl·lules canceroses moren per excés de temperatura. També incrementa l'eficiència de la quimioteràpia tradicional.

Teràpia fotodinàmica: Ús de nanopartícules amb un compost fotosensibilitzador. Quan s'incideix llum en aquestes nanopartícules, el compost fotosensibilitzador produeix un alliberament de partícules reactives d'oxigen que danyen les cèl·lules canceroses.

Immunoteràpia: Ús de nanopartícules per estimular el sistema immunitari. Un mètode és carregar les cèl·lules immunitàries (macròfags, cèl·lules dendrítiques o limfòcits) amb nanopartícules magnètiques i dirigir-les mitjançant un imant al lloc d'acció (tumor). Allà, les cèl·lules immunitàries faran la seva acció antitumoral i iniciaran una resposta immunitària que acabarà amb aquestes cèl·lules tumorals.

Tots els professionals han destacat que aquestes diferents estratègies es poden combinar.

Aplicació de la nanotecnologia al diagnòstic del càncer:

La nanotecnologia ens proporciona una millora de la sensibilitat i la precisió en el diagnòstic del càncer. Aquesta s'aplica de diverses maneres en el diagnòstic del càncer, d'entre elles destaquen:

Imatge molecular: La imatge molecular es basa en la capacitat que tenen els nanosistemes d'unir-se a un lligand específic capaç de reconèixer algun component exclusiu de la superfície de les cèl·lules tumorals i unir-se a elles selectivament perquè puguin ser visionades mitjançant alguna tècnica d'imatge: fluorescència, PET, MRI... Aquests nanosistemes també són capaços de detectar nivells molt baixos de molècules que indiquen l'existència d'un tumor.

Imatge per ressonància magnètica: La imatge per ressonància magnètica consisteix en l'ús de nanopartícules magnètiques com agents de contrast per obtenir imatges de ressonància magnètiques.

Beneficis dels nanofàrmacs respecte dels tractaments convencionals:

Els beneficis que presenten l'ús de nanofàrmacs respecte dels tractaments convencionals són diversos, però els experts han destacat tres:


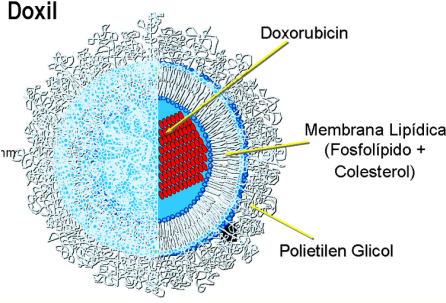
Més eficiència: Els mètodes de “targeting” actiu i passiu permeten dirigir les nanopartícules específicament al tumor, és a dir, les nanopartícules entraran de forma majoritària a la cèl·lula tumoral i no a les altres. Això comporta més eficiència, ja que el fàrmac arriba directament a l'òrgan o cèl·lula diana.

Menys toxicitat: Com s'ha dit anteriorment, les nanopartícules permeten un tractament local; teràpia dirigida selectivament a l'òrgan o cèl·lula diana. Això comporta una disminució dels efectes adversos respecte dels que provoquen les teràpies menys selectives com les convencionals, que s'apliquen d'un mode sistèmic. A més, com que la vida del fàrmac dura més en circulació perquè està protegida per la nanopartícula, es pot baixar la dosi dels fàrmacs i això redueix també els efectes secundaris.

Detecció precoç en els primers estadis del càncer: Mitjançant els mètodes de diagnòstics explicats a la pregunta anterior, s'aconsegueix detectar el càncer abans, en estadis menys desenvolupats.

Nanofàrmacs en ús:

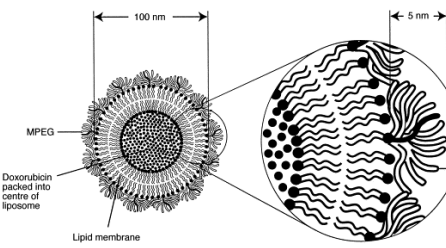
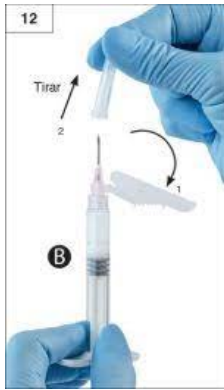
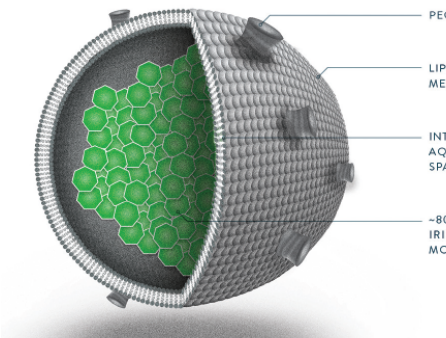
Actualment, hi ha diversos nanomedicaments contra el càncer ja aprovats per la FDA³ O EMA⁴. D'entre els existents, els experts han mencionat:

Nanofàrmac	Fàrmac + format	Càncer	Foto
Abraxane®	Paclitaxel unit a albúmina	Càncer de mama	 <p>PACLITAXEL (TAXOL®) C₄₇H₅₁NO₁₁ (853,91g/mol)</p>
Doxil®	Doxorubicina en liposomes (PEG) ⁵	Sarcoma de Kaposi	 <p>Doxil</p> <p>Doxorubicin</p> <p>Membrana Lipídica (Fosfolípido + Colesterol)</p> <p>Polietilén Glicol</p>

³FDA: Administració d'Aliments i Medicaments dels Estats Units.

⁴EMA: Agència Europea de Medicaments.

⁵PEG: La pegilació és la unió d'un polietilenglicol a un fàrmac per generar un derivat molt estable. Aquest, rep el nom de pegilat i es caracteritza per presentar una gran velocitat d'absorció.

<p>Caelyx®</p>	<p>Doxorubicina clorhidrat encapsulada en liposomes amb la proteïna metoxipolietilenglicol (PEG)</p>	<p>Càncer de mama metastàssic, càncer d'ovari, mieloma múltiple i sarcoma de kaposi.</p>	
<p>Eligard®</p>	<p>Acetat de leuprolida</p>	<p>Càncer de pròstata.</p>	
<p>Onivyde®</p>	<p>Irinotecan en liposomes pegilats (PEG)</p>	<p>Càncer de pàncrees</p>	

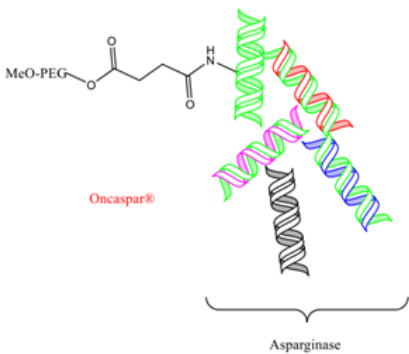

Ocnaspar®	L-asparaginasa unida a una cadena proteica de PEG	Leucèmia limfoblàstica aguda i leucèmia mielògena crònica.	
Nanotherm	Contenen un líquid de nanopartícules d'òxid de ferro, que reaccionen als camps magnètics.	Tumors sòlids.	

Figura 15: Taula de nanofàrmacs en ús *Font: pròpia*

Futur pròxim de la nanomedicina aplicada al càncer:

Els experts expliquen que el futur dels nanofàrmacs és molt prometedor, són una realitat. S'intentarà cada vegada més, formular nous nanofàrmacs o modificar els existents perquè siguin més específics i es pugui aplicar una teràpia més personalitzada segons el tipus de tumor que presenti el pacient. El futur més pròxim és continuar utilitzant els nanofàrmacs en assajos clínics i a poc a poc, obtenir la seva aprovació. Com diu l'experta Lucía Martín de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Sevilla, gràcies als nanofàrmacs s'aconseguiran ampliar les opcions terapèutiques per poder assolir així el futur desitjat: la cura de molts càncers.

Reptes que planteja l'aplicació de la nanotecnologia:

L'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer planteja una sèrie de reptes que s'han de superar per tal de poder aplicar-la.

En primer lloc, trobem límits econòmics que no permeten avançar tan ràpidament com es desitjaria. Es necessita reduir el cost d'aquests tractaments perquè es pugui estendre el seu ús. A més, es necessita més inversió en investigació bàsica i clínica. Un altre repte és la quantitat de burocràcia que hi ha al darrere dels nanofàrmacs, els experts diuen que s'ha de reduir aquesta burocràcia.

Després trobem reptes deguts a la mida nanomètrica dels fàrmacs; tots els materials nano són molt petits i molt difícils de localitzar. Per tant, la seva producció pot ser un procés molt difícil. L'avaluació de la toxicitat d'aquestes formulacions de mida nanomètrica també és laboriosa.

A més a més, trobem altres obstacles com estandarditzar el procediment de síntesi i producció del fàrmac. És molt important que cada "batch" de nanofàrmac sigui igual, és a dir, que sempre tingui les mateixes característiques i que es pugui fer de la manera més estèril possible.

Finalment, cal destacar el repte del temps necessari per poder aplicar els nanofàrmacs. L'aplicació dels nanofàrmacs com a teràpia és relativament nova, per tant, necessiten passar una sèrie d'assajos clínics i molts filtres de seguretat. Per exemple, s'ha de realitzar un estudi de possibles efectes adversos a llarg termini, i això ja fa que la implantació clínica es retardi. (Es pot tardar deu anys fins que s'aprovi el medicament).

Reptes que planteja la investigació amb nanofàrmacs:

També hi ha reptes en la investigació amb nanofàrmacs. Trobem límits econòmics com la manca de finançament suficient per als processos tecnològics de desenvolupament (I+D+i) i poca inversió en investigació bàsica i clínica.

Principalment, hi ha reptes de producció, ja que perquè un fàrmac pugui entrar al mercat, ha de poder ser produït en quantitats suficients, d'una manera reproduïble i a un preu acceptable. Per aquesta raó, és necessària la investigació a gran escala en la producció i en tècniques de síntesi més senzilles i econòmiques. L'expert David Egea posa l'exemple de la síntesi de nanopartícules magnètiques per microones, que és un mètode molt més econòmic que altres mètodes tradicionalment usats. Per tant, encara queda molta feina per fer en l'àmbit regulador i escalat de producció.

També es troben amb el repte de la falta d'estandardització de les mesures, mostres de referència i control de qualitat. A més, la investigació enfocada al càncer es veu dificultada per la complexitat dels diferents tipus de tumors i la seva capacitat de modificació amb el temps.

A part dels reptes exclusius de la investigació amb nanofàrmacs hi ha els reptes que apareixen en tota investigació clínica. Quan es comencen els estudis d'investigació amb fàrmacs s'ha de passar per moltes fases perquè aquest pugui passar a ser provat en humans. En primer lloc, s'ha de caracteritzar bé quin biomaterial o nanofàrmac s'està utilitzant i després fer estudis "in vitro" amb cèl·lules en el laboratori. Aquests estudis pretenen saber el comportament dels nanomaterials en les diferents cèl·lules, però aquest comportament canvia cada vegada que es canvia de cèl·lula. Una vegada saps que el nanofàrmac és efectiu per un tipus de cèl·lula s'ha d'estudiar que passaria en un conjunt de cèl·lules. Un nanofàrmac no es comportarà mai igual en un ambient d'estudi "in vitro" d'un tipus cel·lular a un estudi d'un model tumoral, ja que el tumor està format per un conjunt de cèl·lules tumorals, cèl·lules immunitàries, cèl·lules endotelials...

I òbviament, quan es fa el salt a un model "in vivo" (estudis amb organismes animals) el resultat és totalment diferent. Així que moltes vegades, en un primer

moment el nanofàrmac pot semblar prometedor, però quan es comença a estudiar en models animals o a provar en humans, els efectes no són tan beneficiosos.

Posició d'Espanya en la nanomedicina aplicada al càncer:

Espanya és dels països líders en recerca i aplicació de la nanomedicina, es troba en els 5 primers països. Cada vegada hi ha més organitzacions, centres d'investigació i hospitals que estan estudiant nanomedicina aplicada al càncer. A Espanya hi ha molts centres d'investigació potents que desenvolupen investigacions molt interessants, molts hospitals que participen en assajos clínics i molts grups que estan investigant diferents nanofàrmacs per tractar específicament un tipus de tumor. Un bon exemple són els dos assajos clínics de nanoteràpia contra el càncer duts a terme a l'Hospital Universitari de Fuenlabrada i a l'Hospital de Vall d'Hebron. A l'Hospital de Vall d'Hebron hi ha estudis amb pacients de càncer de pàncrees als que se'ls aplica nanoteràpia per induir la hipertèrmia en el tumor.

En conclusió, Espanya està molt ben posicionada en l'àmbit de nanotecnologia aplicada al càncer.

Conclusions enquestes:

Actualment, la nanoteràpia es troba en vies de desenvolupament; molts grups de recerca i hospitals estan fent investigació en l'àmbit de nanofàrmacs aplicats al tractament del càncer. Tot i el seu estat experimental, avui dia ja existeixen nanofàrmacs per tractar el càncer i per diagnosticar-lo abans, com el Doxil o el Nanotherm. D'entre els tractaments existents, hi ha l'ús de nanosistemes com a vehicle del fàrmac, la hipertèrmia, la teràpia fotodinàmica, la immunoteràpia i la combinació d'aquests. Pel diagnòstic també existeixen diversos mètodes com la imatge molecular o la imatge per ressonància magnètica.

Hi ha diferents beneficis dels nanofàrmacs respecte dels tractaments convencionals, però els més destacables són més eficiència i menys toxicitat.

Tant l'aplicació de la nanotecnologia com la investigació amb nanofàrmacs tenen una sèrie de reptes econòmics, de producció i de temps necessari d'estudi. Malgrat aquests reptes, tots els experts han coincidit a dir que el futur dels nanofàrmacs aplicats al tractament i diagnòstic del càncer és molt prometedor. A poc a poc s'aconseguirà l'avenç en investigació i l'aprovació dels nanomedicaments fins a poder assolir la cura de molts càncers.

14. Conclusions

Aquest treball de recerca m'ha permès validar la meva hipòtesi inicial, la inducció de l'apoptosi mitjançant els nanofàrmacs a les cèl·lules tumorals pot combatre el càncer i reduir els efectes secundaris dels tractaments actuals és possible.

He assolit els objectius plantejats a l'inici del treball: estudiar la relació entre el càncer i l'apoptosi, estudiar els diferents tipus de nanopartícules i comparar els efectes secundaris respecte dels tractaments convencionals. Tant amb la recerca teòrica com amb l'opinió dels experts, he pogut confirmar que els nanofàrmacs, juntament amb el procés d'apoptosi, tenen un futur prometedor en el tractament del càncer.

Les cèl·lules canceroses presenten unes característiques diferents de les cèl·lules normals. Una d'elles és la deficiència de la proteïna p53 i la deficiència en la regulació de les proteïnes proapoptòtiques. Aquestes anormalitats en les cèl·lules canceroses els permeten evitar el procés d'apoptosi, és a dir, tenen la capacitat d'evitar la mort. Com que no duen a terme l'apoptosi, les cèl·lules canceroses es multipliquen tot i les seves anormalitats i això porta al desenvolupament d'un tumor maligne o a la metàstasi. Els tractaments convencionals contra el càncer intenten induir l'apoptosi a aquestes cèl·lules per eliminar-les, però tenen molts efectes secundaris. Els nanofàrmacs també permeten induir l'apoptosi de les cèl·lules canceroses amb una disminució en la degradació del fàrmac, la reducció de la dosi per a fer efecte i un augment en el temps de circulació del fàrmac. Totes aquestes característiques fan que els nanofàrmacs tinguin menys toxicitat, no provoquen tants efectes secundaris, a diferència dels convencionals. Diversos nanofàrmacs actualment ja poden tractar el càncer induint l'apoptosi de les cèl·lules canceroses per hipertèrmia, teràpia fotodinàmica...

Per tant, la meva hipòtesi inicial és vàlida, ja que he conclòs que en un futur, el càncer podrà ser tractat mitjançant nanofàrmacs que indueixin l'apoptosi de les cèl·lules tumorals sense l'aparició de tants efectes secundaris. Fora de la hipòtesi inicial, també he pogut concloure que els nanofàrmacs no només tenen beneficis en el tractament, sinó que també permeten un diagnòstic precoç de la malaltia.

La nanoteràpia és una realitat.

15. Annexos

Resposta 1:

Nom de l'expert:

Josep Samitier Martí

Centre d'investigació o de treball:

Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC)

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Millora l'eficiència de la quimioteràpia i en redueix els efectes secundaris i permet desenvolupar nous tractaments combinant fàrmacs. un punt molt rellevant és la capacitat de desenvolupar vacunes i tractaments mitjançant immunoteràpia.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Si és com a millora de la quimioteràpia de la mateixa manera que aquesta. Hi ha un tractament específic amb nanopartícules magnètiques que un cop injectades, s'acumulen amb el tumor i en placar un camp magnètic generen un increment de temperatura local (hyperthermia) que produeix o la mort directa de les cèl·lules tumorals o incrementa l'eficiència de la quimioteràpia tradicional .

I al diagnòstic?

Millora la sensibilitat i la precisió en el diagnòstic mitjançant MRI o PET.

Quins beneficis té la nanoteràpia respecte als tractaments convencionals?

Més eficiència i menor efectes secundaris.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer? Quins?

Si n'hi ha diversos ja aprovats.

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Capacitat de combinar diferents tractaments.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Millorar l'eficiència per evitar recaigudes.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

La complexitat dels diferents tipus de tumors i la seva capacitat de modificació amb el temps.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

La millor eficiència

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Sí, som dels països líders en recerca i aplicació de la nanomedicina.

Resposta 2:

Nom de l'expert:

Eva Martinez

Centre d'investigació o de treball:

Corporació Salut Maresme i la Selva

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

En desenvolupament i en procés d'expansió.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Permet vehicular fàrmacs facilitant l'accés a parts de l'organisme on no tindrien accés o no hi arribarien en la concentració adequada per ser eficaços.

I al diagnòstic?

Utilització de nanomaterials i nanopartícules pel reconeixement de cèl·lules canceroses, nanosensors que poden detectar nivells molt baixos de molècules que indiquen l'existència d'un tumor o altra malaltia.

Quins beneficis té la nanoteràpia respecte als tractaments convencionals?

Permeten teràpia dirigida a l'òrgan o cèl·lula diana, Disminuint els efectes adversos que poden tenir les teràpies menys selectives.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Abraxane (paclitaxel unit a albúmina en una formulació de nanopartícules) x càncer de mama.

Caelyx (càncer mama metastàssic, càncer d'ovari, mieloma múltiple, sarcoma de kaposi).

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Permetran tractar els processos tumorals actuant de forma més específica sobre les cèl·lules tumorals i disminuint la toxicitat derivada dels tractaments citotòxics clàssics, que actuen de forma més generalitzada sobre cèl·lules tumorals i també les no tumorals, produint més efectes secundaris.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Reduir el cost x tal que es pugui estendre l'ús.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Manca de finançament suficient per als processos tecnològics de desenvolupament (I+D+ I).

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Teràpia dirigida. Augmentar eficàcia dels tractaments, reduint toxicitat.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Si

Resposta 3:

Nom de l'expert:

Maria del Puerto Morales Herrero

Centre d'investigació o de treball:

Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, CSIC

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Se están realizando las primeras pruebas clínicas en humanos.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Mediante el transporte de fármacos dirigidos al tumor, combinado con hipertermia magnética y óptica.

I al diagnòstic?

En diagnóstico con test más eficientes, detección de marcadores tumorales y células tumorales en sangre.

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

Detección precoz, en los primeros estadios del cáncer, tratamientos locales con menos efectos secundarios, más eficientes contra la reaparición.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Doxil (liposomas con doxorubicina).

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Su uso permitirá la cura de muchos cánceres.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Lo nano es muy pequeño y es difícil de localizar.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Estandarización de las medidas, muestras de referencia, fabricación a gran escala, control de calidad.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Nuevas propiedades, gran superficie, pequeño tamaño para atravesar barreras.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Desde el punto de vista de la investigación, España está muy bien posicionada.

Resposta 4:

Nom de l'expert:

JM Martinez Sesmero

Centre d'investigació o de treball:

Clínico San Carlos

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Preliminar.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Uso de liposomas.

I al diagnòstic?

Uso de liposomas.

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

Más selectividad y menos toxicidad en general.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Doxorrubicina liposomal.

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Muy prometedor.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Más inversión en investigación básica y clínica.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Más inversión en investigación básica y clínica.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Eficacia y seguridad.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Sí.

Resposta 5:

Nom de l'expert:

Lucía Martín

Centre d'investigació o de treball:

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Existen productos comercializados y tenemos actualmente nuevas formulaciones en estudios ya se encuentran en ensayos clínicos fase III.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Diseñando sistemas nanométricos que vehiculizan fármacos antitumorales capaces de alcanzar de forma selectiva las células cancerosas.

I al diagnòstic?

Del mismo modo, aunque se emplearía algún tipo de molécula/sistema que permita identificar la célula tumoral. Por ejemplo, agentes de contraste, o radiofármacos.

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

En general permiten utilizar menores dosis con menos efectos secundarios, y tratamientos más específicos con las diferentes estrategias de "targeting".

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

DOXIL(R) fue el primer medicamento. Más recientemente Onivyde®

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Sin duda, son una realidad y estamos en vías de ampliar las opciones terapéuticas.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Mayor inversión en investigación. Reducir la burocratización.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Aún queda trabajo por hacer. Especialmente a nivel regulatorio y escalado de producción.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Menor dosis, menos efectos secundarios, tratamientos más específicos.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Sí. En el área de nanomedicina España se encuentra entre los 5 primeros países.

Resposta 6:

Nom de l'expert:

Josefa Alvarez Fuentes

Centre d'investigació o de treball:

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Hay mucha investigación pero no se avanza al mismo ritmo en los ensayos clínicos.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Lo más frecuente es a través de formulaciones que se dirigen específicamente al cáncer a través de moléculas "pegadas" a su superficie que interaccionan con receptores que se sobre-expresan en las células cancerígenas.

I al diagnòstic?

De forma muy parecida, la nanopartícula se uniría selectivamente a la célula cancerígena, y estaría también marcada con un fluoróforo, por ejemplo, para seguimiento por fluorescencia

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

Más específico hacia las células cancerígenas y menos efecto secundarios.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Abraxane®

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Es un futuro prometedor, pero no estoy tan segura de que sea próximo

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

La evaluación de la toxicidad de esas formulaciones de tamaño nanométrico

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Lo mismo

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Más que de los nanofármacos, sería de las nanoformulaciones; son más específicas hacia las células cancerígenas y con menos efectos secundarios.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Creo que sí.

Resposta 7:

Nom de l'expert:

David Egea

Centre d'investigació o de treball:

CNB (Centro Nacional de Biotecnología)

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Aunque algunos se comercializan y se emplean, mayoritariamente se encuentra en un punto experimental, utilizándose en ensayos clínicos.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

De diversa manera. Destacan tres mecanismos: 1) el uso de nanosistemas como vehículos para el transporte y liberación de fármacos anticancerígenos (drug delivery), 2) la hipertermia, que se basa en la capacidad de nanopartículas para responder a un estímulo externo y producir calor de manera localizada; y 3) terapia génica, que consiste en la unión de material genético a nanosistemas para su expresión en el tumor; y 4) inmunoterapia, donde se usan las nanopartículas para estimular el sistema inmune. Estas distintas estrategias se pueden combinar.

I al diagnòstic?

Básicamente se utilizan para imagen molecular e imagen por resonancia magnética. La imagen molecular se basa en la capacidad que tiene los nanosistemas de unir un ligando específico, anticuerpos, pequeñas moléculas o proteínas, que reconozca algún componente exclusivo de la superficie de las células tumorales, y que pueda ser visionado mediante alguna técnica de imagen: fluorescencia, PET...etc. Por su parte, la imagen por resonancia magnética consiste en el uso de nanopartículas magnéticas como agentes de contraste para obtener este tipo de imágenes.

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

La especificidad. Es decir, permite la aplicación de la terapia exclusivamente en la zona del tumor, evitando los indeseables efectos secundarios de una terapia contra el cáncer convencional que se aplica de un modo sistémico.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Eligard®, que se emplea para el tratamiento del cáncer de próstata. Onivyde® para el cáncer metastásico de páncreas. Doxil® para sarcoma de Kaposi.

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

La continuación de su uso en ensayos clínicos y eventualmente su aprobación.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Creo que es cuestión de tiempo que la nanotecnología se implante como parte fundamental de las terapias contra el cáncer. Hay que tener en cuenta que su aplicación es algo relativamente nuevo, por lo que necesariamente deben pasar por una serie de ensayos clínicos y demás filtros de seguridad, como el estudio de posibles efectos adversos a largo plazo, que hace que se demore su implantación en clínica. Por ejemplo, un ensayo clínico de fase IV ya pueden ser 10 años antes de su finalización.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

Creo que principalmente retos de producción, ya que para que un fármaco pueda abrirse paso en el mercado debe poder ser producido en cantidades suficientes, de una manera reproducible y a un precio aceptable. Por ello considero necesaria la investigación en escalado de la producción y en técnicas de síntesis más sencillas y económicas. Un ejemplo sería la síntesis de nanopartículas magnéticas por microondas, que es un método mucho más económico y reproducible que otros métodos tradicionalmente usados, y sería factible su instalación en una sala blanca de hospital.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

La especificidad.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Creo que es un campo en auge que cada vez aporta mayores resultados y por tanto mayor atracción de inversión. Una buena prueba es la realización de dos ensayos clínicos de nanoterapia frente al cáncer en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (<https://semnim.es/en-portada/el-hospital-universitario-de-fuenlabrada-madrid-pone-en-marcha-una-innovadora-terapia-contra-el-cancer-de-pancreas-con-participacion-del-servicio-de-medicina-nuclear/>) y en el Hospital Vall d'Hebron (

<https://hospital.vallhebron.com/en/news/news/vall-dhebron-enrolls-first-patient-clinical-trial-designed-treat-locally-advanced-pancreatic-cancer-nanoparticles>).

Resposta 8:

Nom de l'expert:

Neus Daviu

Centre d'investigació o de treball:

Centro Nacional de Biotecnología

En quin punt es troba la nanomedicina com a teràpia contra el càncer?

Actualmente, la nanomedicina aplicada al càncer està en fase de estudio. El interés de aplicar nanomedicina para la terapia tumoral es que las terapias convencionales contra el càncer no tienen suficiente especificidad en frente al "target". Lo que se pretende con la nanomedicina, es intentar que las terapias puedan ser dirigidas de una forma más específica hacia el tumor. Hay muchas iniciativas de intentar trasladar todos los estudios "in vitro" de laboratorio a la terapia real, pero aún faltan muchos más estudios, más ensayos clínicos y muchísima investigación detrás para que realmente sea una terapia actual.

Com s'aplica la nanotecnologia al tractament del càncer?

Se podría aplicar de diferentes formas. 1) La nanomedicina como medio de transporte dirigido de fármacos. La nanopartícula sería como el vehículo con el que encapsular el fármaco y poder dirigirlo de forma específica al tumor. Esto permite que el fármaco no se degrade o metabolice en la sangre (pudiendo disminuir dosis de tratamiento) y además, podría ofrecer menos efectos secundarios, ya que si se dirige específicamente a tumor no hace efecto adverso en otras células o dianas del cuerpo. 2) Hipertermia. Lo que se pretende con esta iniciativa es utilizar nanopartículas magnéticas que con la aplicación de un campo magnético, éstas vibran y liberan calor. Con esto se pretende entonces, que las nanopartículas lleguen al tumor, allí se aplica el campo magnético y con el calor que liberan las

células mueren por exceso de temperatura. 3) Terapia fotodinámica. Es parecido a la hipertermia, pero con un compuesto fotosensibilizador que contienen las nanopartículas. Cuando se incide luz en estas nanopartículas, el compuesto fotosensibilizador se produce liberación de especies reactivas de oxígeno que van a dañar las células. 4) Transferencia celular. Se pretende cargar células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas o linfocitos) con las nanopartículas (preferiblemente magnéticas) y después dirigir mediante imán las células al sitio de acción (al tumor). Allí las células inmunes harán su acción antitumoral e iniciarán una respuesta inmune que pretende acabar con éstas células tumorales.

I al diagnòstic?

Básicamente lo que se pretende con nanotecnología y diagnóstico es utilizar nanopartículas como agente de contraste para la resonancia magnética.

Quins beneficis té la nanoterapia respecte als tractaments convencionals?

Yo diría que permite una terapia más dirigida. En sí, por el tamaño y características de las nanopartículas se retienen de forma "pasiva" al tumor debido al alto contenido de vasos sanguíneos que éstos tienen. Es decir, como el tumor necesita mucho riego sanguíneo para el aporte de nutrientes, las nanopartículas, una vez en el torrente sanguíneo se retendrán en el tumor. Además, las nanopartículas se pueden acoplar a moléculas que permiten un direccionamiento específico. Si a la superficie de la nanopartícula le colocamos por ejemplo un péptido o molécula que es específicamente reconocida por la célula tumoral, esto permitirá que estas nanopartículas entren de forma mayoritaria a la célula tumoral y no a otra. Otro beneficio, es por ejemplo las magnéticas con la aplicación de un imán también las puedes "dirigir" de forma específica a un sitio del cuerpo determinado, pero claro, se necesitan imanes muy grandes y potentes.

Hi ha algun nanofàrmac ja en ús per combatre el càncer?

Sí, hay bastantes nanofármacos aprobados por la FDA o EMA contra el tratamiento contra el cáncer. Hay diferentes configuraciones de nanofármacos: nanopartículas lipídicas, proteicas y metálicas. 1) Lipídicas: La primera en aprobarse en 1995 fue el Doxil. 2) Proteicas: Oncaspar (1994). 3) Metálica para hipertermia: Nanotherm. Te

recomiendo que te leas el paper: Biomolecules 2022, 12, 784.
<https://doi.org/10.3390/biom12060784> o mires la página web:
<https://www.biochempeg.com/article/188.html>

Quin futur pròxim veus amb els nanofàrmacs i el càncer?

Que cada vez más se va a internar formular nuevos nanofármacos o modificar nanofármacos existentes para que sean más específicos y podamos aplicar una terapia más personalizada acorde al tipo de tumor que presenta una persona.

Quins reptes planteja l'aplicació de la nanotecnologia com a teràpia contra el càncer?

Si quisiéramos producir un nanofármaco para el cáncer lo importante sería poder estandarizar bien todo el procedimiento de síntesis y producción de ese fármaco. Sería importante que cada "batch" de nanofármaco saliese igual, que siempre tuviese las mismas características y que se pudiera hacer de la forma más estéril posible (Se llaman Salas blancas) para que después se pudieran aplicar a la clínica.

Quins reptes planteja la investigació amb nanofàrmacs?

En cuanto a la investigación es muy diverso. Piensa que cuando se empiezan estudios de investigación de fármacos o cualquier cosa tenemos que pasar por muchos steps antes de pasar a probarse con humanos para terapia. Primeramente caracterizar bien qué biomaterial o nanofármaco estamos usando, después hacer estudios "in vitro" con células en el laboratorio. Estos estudios pretenden saber el comportamiento de estos nanomateriales en las diferentes células, pero este comportamiento cambia una vez se cambia de célula. Entonces una vez sabes que es efectivo para un tipo celular (escoges el tipo celular de acuerdo al tipo tumoral que quieras estudiar. Hay muchísimas líneas celulares para el estudio de tumores, tanto líneas de ratón como humanas), tendríamos que estudiar qué pasaría en un conjunto. Es bueno saber que un tumor, no solo tiene células tumorales, sino un conjunto de células tumorales, más células inmunitarias, células endoteliales (las que forman los vasos sanguíneos), fibroblastos que aportan estructura al tumor, etc etc. Entonces, nunca se va a comportar igual en un ambiente de estudio "in vitro" de un tipo celular (sería como modelo 2D), a cuando lo pasamos a un estudio más 3D

de un modelo tumoral. Y ya el salto a un modelo "in vivo" cuando estudiamos con organismos animales como sería un ratón es totalmente diferente. Así que muchas veces, en un primer momento podría parecer que un nanofármaco podría ser muy prometedor, pero a veces cuando empiezas a estudiar en modelos animales o a probarlo en humanos, los efectos no son tan beneficiosos. Estos retos, al final, son para TODO tipo de investigación aplicada a clínica y hay mucho trabajo y tiempo detrás.

Quins són els avantatges de l'ús de nanofàrmacs?

Targeting específico, que la vida del fármaco puede durar más en circulación porque está "protegido" por la nanopartícula, que puedes bajar dosis de los fármacos y por tanto también reducir efectos secundarios.

Espanya està ben posicionada en les investigacions de nanofàrmacs contra el càncer?

Cada vez más hay muchas organizaciones, centros de investigación y hospitales que están estudiando nanomedicina aplicada al cáncer. En España tenemos muchos centros de investigación muy potentes que desarrollan investigaciones super interesantes. Por ejemplo, en el hospital de la Vall d'Hebron de BCN hay estudios con pacientes de cáncer de páncreas para aplicar nanoterapia e inducir hipertermia en el tumor. Hay muchos hospitales que participan en ensayos clínicos, y además muchos grupos que están investigando diferentes nanofármacos para targetear específicamente un tipo tumoral. Yo creo que tenemos una ciencia super buena en España, y que estamos bastante bien en cuanto a nanotecnología.

16. Bibliografía

Bioted.es. n.d. *Morfología de las células cancerosas*. [online] Available at: <<https://www.bioted.es/protocolos/MORFOLOGIA-CELULAS-CANCEROSAS.pdf>> [Accessed February 4, 2022].

Cancer Nanomedicine: A review of recent success ... - wiley online library. (n.d.). [online] Available at: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1186/s40169-017-0175-0>> [Accessed June 21, 2022]

Cancer.Net. 2017. *Efectos secundarios de la quimioterapia*. [online] Available at: <<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>> [Accessed February 6, 2022].

CancerQuest. 2017. [online] Available at: <<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/division-de-la-celula>> [Accessed February 8, 2022].

CancerQuest. 2022. [online] Available at: <<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/apoptosis>> [Accessed March 28, 2022].

F.Fraga. (n.d.). *Figura 10. Estructura del Doxil*. [online] Available at: <https://www.researchgate.net/figure/Figura-10-Estructura-del-Doxil-Tomada-de-Wang-et-al_fig17_269465049> [Accessed October 11, 2022].

Instituto Nacional del Cáncer. n.d. *Efectos secundarios del tratamiento del cáncer*. [online] Available at: <<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>> [Accessed February 8, 2022].

Instituto Nacional del Cáncer. 2021. *¿Qué es el cáncer?*. [online] Available at: <<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>> [Accessed February 8, 2022].

Instituto Nacional del Cáncer. 2022. *Tipos de tratamiento*. [online] Available at: <<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>>[Accessed February 6, 2022].

Instituto Valenciano de Oncología. [online] Available at: <<https://www.ivo.es/tipos-de-cancer/que-es-el-cancer/>>[Accessed 8 February 2022].

Medintensiva.org. 2022. *Apoptosis: implicaciones en Medicina Intensiva*. [online] Available at: <<https://www.medintensiva.org/es-apoptosis-implicaciones-medicina-intensiva-articulo-13065473>>[Accessed March 28, 2022].

Irache, J. M. (n.d.). *Nanomedicina: Nanopartículas con Aplicaciones Médicas*. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. [online] Available at: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-662720080001000> [September 5, 2022].

José Antonio Gelpi Méndez. (n.d.). *Los nanofármacos en la medicina personalizada*. Saludos.cualtis.com. [online] Available at: <<https://saludos.cualtis.com/los-nanofarmacos-en-la-medicina-personalizada/>> [Accessed October 11, 2022].

Med.unne.edu.ar. 2022. [online] Available at: <<https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/apoptosis.pdf>>[Accessed March 28, 2022].

Morillo, E., Inmune, M., This, C., ESTERIZ, M., Inmune, M. and Perez, E., 2022. *Apoptosis o muerte celular programada - MiSistemaInmune*. [online] MiSistemaInmune. Available at: <<https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/apoptosis-o-muerte-celular-programada>>[Accessed March 28, 2022].

(PDF) *nanoparticles for cancer targeting: Current and future directions*. (n.d.). [online] Available at:

<https://www.researchgate.net/publication/305348007_Nanoparticles_for_Cancer_Targeting_Current_and_Future_Directions> [Accessed September 5, 2022].

Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. Index of/. [online] Available at: <<http://anales.ranf.com/ojs/2011/04/09.htm>> [Accessed June 21, 2022].

Managing pancreatic cancer: Federal Practitioner - Pancreatic Cancer Managing Pancreatic Cancer: A Look at Onivyde® (irinotecan liposome injection) and the NAPOLI-1 Study. (n.d.). [online] Available at: <https://www.fedprac-digital.com/federalpractitioner/pancreatic_cancer/MobilePagedArticle.action?articleId=1402101> [Accessed October 11, 2022].

Rodríguez, S. L. (n.d.). *Medicamentos Procedentes de la nanotecnología*. CORE. [online] Available at: <<https://core.ac.uk/display/286563397>> [Accessed October 11, 2022].

Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (n.d.). *La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿La (R)Evolución de la Terapia contra el cáncer?* Educación química. [online] Available at: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286> [Accessed June 20, 2022].

Roldán, M., 2022. *Diferencias principales de las células cancerosas con las normales*. [online] Bekiasalud.com. Available at: <<https://www.bekiasalud.com/articulos/diferencias-celulas-cancerosas-normales/>> [Accessed February 4, 2022].