

Nanomedikamentuak bularreko minbiziaren tratamendu gisa

Bularreko minbiziaren etorkizuneko tratamenduaz ari garenean, medikamentu personalizatueta pentsatu behar dugu. Gaur egungo terapien toxikotasuna murriztu eta eraginkortasuna areagotzeko, behar den farmakoa behar den tokian eta kontzentrazioan administratzeko gai diren aliatu oso preziatu batzuk azaldu dira agertokian. Ez itzazue tamainagatik epaitu, txiki bezain etorkizun handiko alternatiba terapeutiko bilakatu baitaitezke. Hona hemen nanomedikamentuak!

Emakumeetan heriotza gehien eragiten duen gaixotasuna da bularreko minbizia. Minbiziari aurre egiteko egun erabiltzen diren terapiak, gehienbat, kimioterapia eta erradioterapia dira [1, 2], eta teknika oso inbaditzaileak izanik, eragin desiragaitz ugari sorrazten dituzte [3]. Kimioterapia konbentzionalak organismo osoan eragiten du, minbizi-zelulak nahiz zelula osasuntsuak kaltetuz. Horregatik, kimioterapiaren dosia mugatu egiten da, oso tratamendu toxikoa baita. Nanopartikulak baliabide terapeutiko egokiak izan daitezke kimioterapia konbentzionalaren espezifikotasun-falta hori gainditzeko [4].

Hala, nanopartikulen bidez, posible da minbiziaren aurkako farmakoa eragite-lekuan bertan askatzea edo itu-ehunean kontzentratzea, toxikotasun sistemikoa murriztuz. Gainera, zenbait farmakoren arazoak ere konpontzen dituzte, hala nola disolbagarritasun eskasa eta ezegonkortasun kimikoa. Horrez gain, farmakoen farmakozinetika hobetzen

da, eta kimioterapiaren erabiltzen diren farmakoen erresistentziak murrizten [5]. Horren guztiaren ondorioz, bularreko minbizia tratatzeko garatu diren nanoteknologiak eraginkortasun handiagoa eta biziraupen hobe izatea lortu dute bularreko minbizia duten gaixoetan, eta kimioterapiaren eragin desiragaitzak murriztea.

Nanopartikulen ezaugarriak eta eragite-mekanismoak

Nanopartikulak oso tamaina txikiko (< 100 nm) partikulak dira, eta hainbat materialez osatuta egon daitezke, hala nola polimeroak, lipidoak, birusak nahiz konposatu organometalikoak (1. irudia) [6].

Bularreko minbizia tratatzeko erabiltzen diren medikamentuak guztiz eraginkorrak izateko, bi faktore hartu behar dira kontuan. Batetik, tumorea dagoen ehunera ahalik eta medikamentu-dosi handiena iristea, eta, bestetik, ehunera iristen den medika-



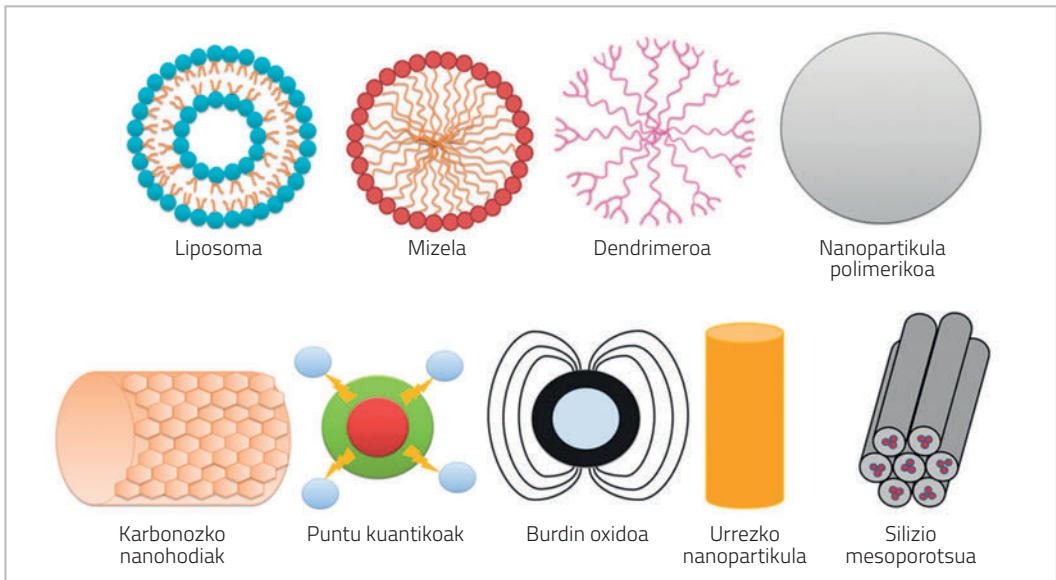
Idatzi zuk zeuk
Gai librean atalean

Gai librean aritzeko, bidali zure artikulua
aldizkaria@elhuyar.eus helbidera.

Rosa María Hernández Martín
EHUko Farmazia Teknologiko
katedraduna

Manoli Igartua Olaechea
EHUko Farmazia Teknologiko
irakasle titularra

Edorta Santos Vizcaino
EHUko Farmazia Teknologiko
irakaslea



1. irudia: Nanopartikula-mota ezberdinen irudikapenak: goiko lerroan, nanopartikula konbentzionalak, eta beheko lerroan, berriz, nanopartikula ez-organikoak.

mentuak zuzenean minbizi-zelulei eragitea. Bi ekintza horiek nanopartikula bidezko bideratze pasibo edo aktiboaren bidez gerta daitezke (2. irudia) [4].

Bideratze pasiboa

Farmakoa modu ez-aktibo batean administratzen da, eta tumore-ehunera ailegatzean, metabolizatu, aktibatu eta farmako oso toxikoa bihurtzen da [7, 8, 9]. Bideratze pasiboa hiru modutara egin daiteke:

a) Odol hodien iragazkortasuna handitzea eta erretentzio-efektua (EPR)

Tumore-zelulak eta tumore-ehunak handitzen diren heinean, beren oxigeno eta mantenugaien beharra ere handitu egiten da. Oxigeno- eta mantenugai-behar horiek asetzeko, odol-kapilarren sistema berri bat sortzen da, baina sistema hori ez da guztiz garatzen eta, ondorioz, iragazkorragoa bihurtzen da tamaina jakineko zenbait partikularentzat. Horregatik pilatu ohi dira nanopartikulak tumore-zeluletan, eta, horrela, minbizi-zelulen barnean eragingo duen medikamentu-dosia handitu daiteke, zelula osasuntsuetan toxikotasunik eragin gabe [4, 8].

b) Tumorearen mikroingurunea

Estrategia honek tumorearen ingurunea hartzen du kontuan. Farmakoa tumorearen molekula espezifikoko batekin konjugatuta ematen zaio pazienteari (era ez-aktiboan), eta, tumorerara ailegatzean, tumorearen inguruak substantzia aktibo bilakatzen du [10].

c) Farmakoa tokian bertan ematea

Farmako kimioterapeutikoa tumorean zuzenean ezartzeak toxikotasun sistemikoa saihesten du, eta, gainera, horri esker, farmakoaren dosiaren murriztu egin daiteke. Adibidez, C mitomizina-dextrano konjugatua tumore barnean emanez, ikusi zen tumorearen gunean minbiziaren aurkako farmakoaren kontzentrazioa handiagoa zela eta toxikotasun sistemikoa murriztu zela [8].

Bideratze aktiboa

Bideratze aktiboaren helburua da nanopartikula konjugatuak eta tratamenduaren helburu den eremuaren ituak elkarri eragitea; hala, medikamentuaren dosi handiagoa iritsiko da minbizi-ehunera (2. irudia).

Minbizi-zelulek ehun osasuntsuen antzeko ezau-garriak dituzte. Horregatik, zelula horiek bereizteko, minbizi-zeluletan gainespresatzen diren errezepto-reekiko espezifikoak diren estekatzailak erabiltzen dira, eta elkarrekintza espezifikoak sortzen. Lektina-karbohidrato, estekatzaila-errezeptore eta antígeno-antigorputzen loturak dira adibide horietako batzuk [8, 9, 11].

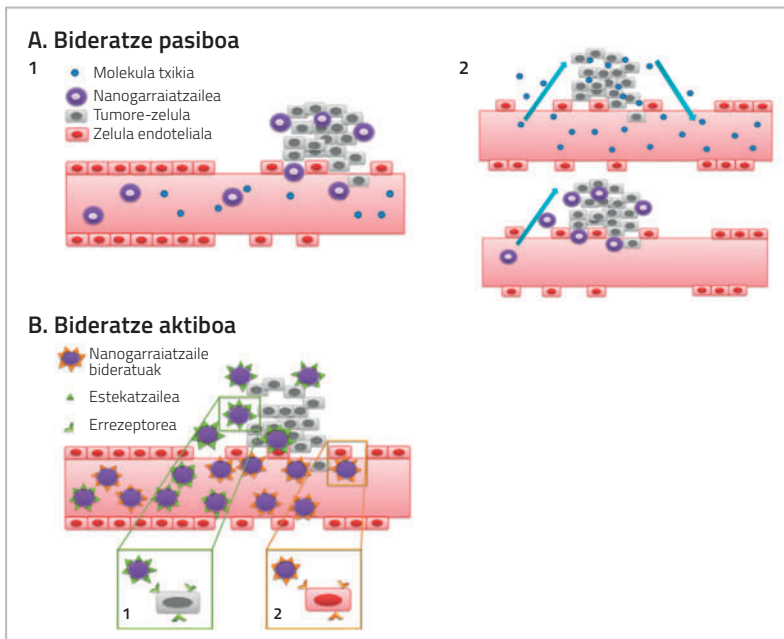
a) Karbohidratoei zuzenduriko bideratzea

Adibide garrantzitsuenetariko bat lektina-karbohidratoarena da. Tumore-zelulen gainazalean aurkitzen diren karbohidratoak ez dira zelula normalenak bezalakoak. Lektina gai da zelulen gainazalean dauden glikoproteinak ezagutzeko eta glikoproteina horiekin elkartzeko. Ondorioz, zenbait karbohidrato lektinekin elkarrekintzan aritzen dira, zelula lotura espezifikoak sortuz. Lektinak, beraz, farmakoa helburu den zelula edo ehunetara bideratzeko molekulak izan daitezke. Lektina-karbohidrato lotura horren bidez, bi nanopartikula ezberdin garatu daitezke. Ba-

tetik, lektinak nanopartikuletan txertaturik joan daitezke, eta helburu diren zelulen gainazalean dauden karbohidratoekin elkarrekintzan aritzen dira. Horri lektinen zuzeneko bideratze deritzo. Bestetik, karbohidratoak nanopartikuletan txertaturik daude, helburu diren zeluletan dauden lektinekin elkarrekintzan aritzeko. Horri lektinen alderantzizko bideratze deritzo [4].

b) Errezeptoreen bideratzea

Farmakoa garraiatzaile polimeriko batekin konjugatzen da, eta garraiatzaile hori zeluletara lotzen da egitura daraman estekatzaila bati esker [12]. Folato-errezeptorea da horren adibideetako bat. Zelulen gainazalean folatoei zuzendutako konjugatu bat folato-errezeptoreei elkartzen zaienean, mintz plasmatikokoak errezeptorearen konjugatu hori eta estekatzaila biltzen ditu endosoma bat sortuz. Endosoma barneko pH-a azidifikatzen da, eta lizozimak aktibatzen doazen heinean, farmakoa konjugatutik askatzen doa eta zitoplasman sartzen da.



2. irudia. A. Bideratze pasiboa. 1) Tumorea inguratzen duen odol-sistemaren iragazkortasuna baliatuz heltzen dira tumorera nanogarraiatzaileak. 2) Tumore-ehunean tamainak erretentzio-efektuan duen eragina. B. Bideratze aktiboa. Nanogarraiatzaile konjugatuak minbizi-zeluletan gainespresatzen dira.

Bitartean, askatutako folato-erzeptorea mintz plasmatikora bueltatzen da prozesua berriro hasteko [4].

d) Antigorputzen bideratzea

Estrategia hau antigorputz monoklonalen ekin-tzaz baliatzen da nanopartikulak tumore-ehunera bideratzeko [12]. Horren adibideetako bat dira immunoliposomak. Antigorputzez konjugatutako liposomek lotura espezifikoa eratzen dute itu-zelulen gainazaleko antígenoarekin, eta lotura horren bidez, tumore-ehunera iristen da minbiziaren aurkako farmakoa (2. irudia) [13].

Amaierako gogoetak

Aukera horiek ikusirik, auresan daiteke nanomedikamentu horiek oso eraginkorrak izango direla. Hala ere, nanomedikamentu gutxi daude merkaturatuta, eta, oraindik ere, merkaturatzeko dauden asko entsegu klinikoetan edo fase aurreklinikoetan daude. Horrek denbora asko eta finantzaketa handia eskatzen duen arren, nanopartikulek ekarri ditzaketen onurak ikusita, kontuan hartu beharrekoa da haien garrantzia. Horregatik, ezinbestekoa izango da ikerketa gehiago egitea eta nanopartikula berriak garatzea, teknologia farmazeutikoan eta osasun-arloan aurrerapauso handiak emateaz gain, gizarteari ikaragarritzko onura ekarri diezaioketelako. ●

Bibliografia

1. Weigelt, B., Geyer, F. C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Histological types of breast cancer: how special are they?. *Molecular oncology*, 4(3), 192-208.
2. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50(1), 33.
3. Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., Stein, K. D., Alteri, R., & Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(4), 271-289.
4. Cho, K., Wang, X. U., Nie, S., & Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 14(1), 1310-1316.
5. Tang, X., Loc, W. S., Dong, C., Matters, G. L., Butler, P. J., Kester, M., Meyers, C., Jiang, Y., & Adair, J. H. (2017). The use of nanoparticulates to treat breast cancer. *Nanomedicine*, 12(19), 2367-2388.
6. Sanna, V., Pala, N., & Sechi, M. (2014). Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *International journal of nanomedicine*, 9, 467.
7. Wang, L. (2017). Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*, 17(7), 1572.
8. Sharma, A., Jain, N., & Sareen, R. (2013). Nanocarriers for diagnosis and targeting of breast cancer. *BioMed research international*, Volume 2013.
9. Sinha, R., Kim, G. J., Nie, S., & Shin, D. M. (2006). Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Molecular cancer therapeutics*, 5(8), 1909-1917.
10. Mansour, A. M., Dreves, J., Esser, N., Hamada, F. M., Badary, O. A., Unger, C., Fichtner, I., & Kratz, F. (2003). A new approach for the treatment of malignant melanoma: enhanced antitumor efficacy of an albumin-binding doxorubicin prodrug that is cleaved by matrix metalloproteinase. *Cancer research*, 63(14), 4062-4066.
11. Revia, R. A., & Zhang, M. (2016). Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances. *Materials Today*, 19(3), 157-168.
12. Kirpotin, D. B., Drummond, D. C., Shao, Y., Shalaby, M. R., Hong, K., Nielsen, U. B., Marks, J. D., Benz, C. C., & Park, J. W. (2006). Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models. *Cancer research*, 66(13), 6732-6740.
13. Maruyama, K., Ishida, O., Takizawa, T., & Moribe, K. (1999). Possibility of active targeting to tumor tissues with liposomes. *Advanced drug delivery reviews*, 40(1-2), 89-102.

CAF-Elhuyar sarietara aurkeztutako lana.