

La nanoterapia oncológica

Enrique Santiago López-Loyo

En los últimos años se ha desarrollado de forma acelerada la utilización de principios de nanotecnología en la aplicación de terapias dirigidas a los trastornos oncológicos que suponen una alta mortalidad. Este proceso tecnológico está basado en la manipulación de las sustancias con un rango o escala de tamaño de entre 1 a 100 nanómetros. La combinación precisa en microescala de átomos y moléculas para la elaboración de productos ahora también es denominada nanotecnología molecular (1). Esta tecnología ha abierto caminos en el mejoramiento de la eficacia terapéutica, generando un potencial traslacional al permitir el desarrollo de nuevos paradigmas basados en la inmunoterapia actual contra el cáncer. El papel de la nanotecnología en la terapia contra el cáncer ha sido mejorar la farmacocinética y reducir las toxicidades sistémicas de las quimioterapias dirigiendo selectivamente y administrando fármacos anticancerígenos a los tejidos tumorales.

ORCID 0000-0002-345-5894

Editor en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas. Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

Se ha propuesto para el desarrollo de vacunas contra el cáncer *in situ* ya que puede reducir los efectos adversos de los agonistas inmunitarios y permitir la utilización de tumores profundos como fuentes de antígenos. Asimismo, se ha establecido que la nano administración en terapias proteicas o genéticas puede favorecer la traducción de moléculas de puntos de control identificadas en fármacos con utilidad clínica relevante. Dentro de las otras potencialidades de la nanotecnología está su aplicación en la terapia de transferencia de células adoptivas, lo cual amplificará la actividad de las células superasesinas. También en la terapia con anticuerpos bioespecíficos, la aplicación de estas nanopartículas podrá generar que se construyan estructuras multivalentes o de múltiples brazos utilizadas en tumores sólidos (2).

Se trata del diseño de nanoterapéuticas para inmunoterapia, lo cual ha trascendido el enfoque de su uso solo para la colocación de agentes quimioterapéuticos en nanopartículas. La aplicación de nanomedicamentos contra el cáncer ha sido más utilizada en tumores sólidos por su complejidad y heterogeneidad, basados en el principio llamado “efecto de permeabilidad y retención mejoradas” (EPR, de acuerdo con sus siglas en inglés). El éxito en la aplicación de estas terapias requiere de condicionantes biológicos, los cuales incluyen la interacción entre las proteínas y las nanopartículas, el estado de la circulación sanguínea, la extravasación, el microambiente tumoral perivascular, la penetración en el tejido tumoral, la internalización de

las células tumorales y el entorno intracelular. Por otra parte, las propiedades fisicoquímicas de la nanoterapéutica, que incluyen tamaño, geometría, características de la superficie, elasticidad, rigidez, porosidad, composición, ligando dirigido y cinética de liberación de fármacos, afectan sin duda alguna la administración sistémica a los tumores, determinando así el efecto de permeabilidad y retención mejoradas y finalmente los resultados terapéuticos (3).

Las terapias que se basan en nanomateriales tienen características biológicas que son distintas y únicas para la obtención de una focalización precisa, lograr la liberación local de fármacos y optimizar la eficacia del tratamiento. Para mejorar la inmunidad contra el cáncer se utiliza una liberación sostenida y a largo plazo de los inmunoterapéuticos, haciendo que la nanotecnología garantice la acumulación de las formulaciones, su liberación controlada y la precisión en la administración de fármacos inmunológicos (4).

La utilización de estas técnicas de aplicación de terapias ha alcanzado blancos moleculares de diversas especialidades, localizaciones, patologías y condiciones que incluyen la dermatología, los trasplantes, la enfermedad de Alzheimer, los estados depresivos y las infecciones. Algunos quimioterapéuticos son de acción intracelular con modificación del ADN al entrar al núcleo o de efecto en el citoplasma o los organelos.

La interacción entre las nanopartículas y la membrana celular es el inicio del proceso de absorción celular, el cual puede afectarse por las condiciones físico-químicas del microambiente, tomando en cuenta que la membrana celular mantiene una carga negativa, por lo cual las nanopartículas para cumplir su función deben tener carga catiónica, para asegurar su acoplamiento. De igual forma mientras más pequeña es la nanopartícula, esta entra con más facilidad a la célula. El proceso de inicialización de la nanopartícula ocurre por métodos pasivos y activos. La difusión pasiva solo funciona para moléculas pequeñas y sin carga, mientras que los métodos de transporte activo son más comunes. Con respecto al transporte activo, la endocitosis es un término general que describe un proceso mediante el cual las células absorben material

externo envolviéndolo con la membrana celular. La endocitosis suele subdividirse en pinocitosis y fagocitosis. Si la partícula es una proteína de pequeño peso molecular o un polisacárido, la membrana celular se invagina en un proceso llamado pinocitosis y la proteína o el carbohidrato se coloca en un saco lleno de líquido llamado vesícula. Los antígenos de gran peso molecular o los microbios intactos se internalizan mediante una forma diferente de endocitosis, que se llama fagocitosis. Durante la fagocitosis, la membrana envuelve la partícula para formar una vacuola interna denominada fagosoma. La endocitosis se inicia mediante la unión selectiva del receptor del ligando, a través de interacciones hidrofóbicas o electrostáticas no específicas. Tomando en cuenta el tamaño y las propiedades de la superficie del portador, se identifican cinco vías fundamentales del proceso de endocitosis, a saber, aquella dependiente de clatrina, endocitosis dependiente de caveolina, endocitosis independiente de clatrina y caveolina, así como la fagocitosis y la micropinocitosis. La endocitosis puede depender del tipo y condición metabólica de las células, así como de la temperatura local (5).

En el último quinquenio se ha avanzado en la combinación de nanomedicinas con imágenes, a fin de lograr una mejor comprensión de los aspectos clave del proceso de administración de fármacos hacia los tumores y para abordar la alta heterogeneidad en la permeabilidad y retención mejoradas. Las estrategias utilizadas han incluido el uso de técnicas de imagen tradicionales, diagnósticos complementarios y nanotera-diagnósticos. Las imágenes se han convertido en una herramienta prometedora para la estratificación de pacientes, que están en programas para la aplicación de nanomedicamentos contra el cáncer (6).

Los países desarrollados abanderan estas posibilidades terapéuticas que van de la mano con sistemas sanitarios que muestran su fortaleza en inversiones sólidas en la actividad científica, en las adecuaciones tecnológicas y en una acción de vanguardia para la constante innovación. Detrás quedamos quienes nos desempeñamos profesionalmente en países que ni siquiera han superado las barreras de las quimioterapias de alto costo, la disponibilidad de equipos de radioterapia mayor y la posibilidad de contar de forma extendida con terapias biológicas

personalizadas contra el cáncer. Sin embargo, albergamos siempre nuestras mejores esperanzas.

REFERENCIAS

1. Drexler K, Eric G. Engines of creation. The coming era of nanotechnology. City, N.Y.: Anchor Press/Doubleday. 1996.p.298. ISBN 0-385-19973-2.
2. Song W, Das M, Chang X. Nanotherapeutics for Immuno-Oncology: A Crossroad for New Paradigms. Trends in cancer. 2020;6(4):288-298.
3. Shi J, Kantoff P, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer. 2017;17:20-37.
4. Quan L, Yanhong D, Jianye F, Meng Q, Sun Z, Adah D, et al. Nano immunotherapy: Unique mechanisms of nanomaterials in synergizing cancer immunotherapy. Nano Today. 2021;36:101023.
5. Shuangqing L, Lijun L, Xinyu Z, Qingwei M. Nanotherapies from an oncologist doctor's view. Smart Mater Med. 2023;4:183-198.
6. Dasgupta A, Biancacci I, Kiessling F, Lammers T. Imaging-assisted anticancer nanotherapy. Theranostics. 2020;10(3):956-967.

Oncological nanotherapy

Enrique Santiago Lopez-Loyo

In recent years, the use of nanotechnology principles in the application of therapies aimed at oncological disorders that involve high mortality has been accelerated. This technological process is based on manipulating substances with a size range or scale of 1 to 100 nanometers. The precise microscale combination of atoms and molecules for manufacturing products is now also called molecular nanotechnology (1).

This technology has opened paths in improving therapeutic efficacy, generating translational potential by allowing the development of new paradigms based on current immunotherapy against cancer. Nanotechnology's role in cancer therapeutics has been to improve the pharmacokinetics and reduce the systemic toxicities of chemotherapies by selectively targeting and delivering anticancer drugs to tumor tissues.

It has been proposed that *in situ* cancer vaccines be developed as they can reduce the adverse effects of immune agonists and allow the use of deep tumors as sources of antigens. It has also been established that nano administration in protein or genetic therapies can favor the translation of identified checkpoint molecules into drugs with relevant clinical utility. Among the other potentialities of nanotechnology is its application in adoptive cell transfer therapy, which will amplify the activity of super-killer cells. Also, in treatment with biospecific antibodies, the application of these nanoparticles may lead to the construction of multivalent or multi-arm structures used in solid tumors (2).

It is about the design of nanotherapeutics for immunotherapy, which has transcended the focus of its use only for placing chemotherapeutic agents in nanoparticles. The application of nanomedicines against cancer has been primarily used in solid tumors due to their complexity and heterogeneity, based on the principle called "enhanced permeability and retention effect (EPR). Success in applying these therapies requires biological conditions, which include the interaction between proteins and nanoparticles, the state of blood circulation, extravasation, the perivascular tumor microenvironment, penetration into the tumor tissue, internalization of the tumor cells, and the intracellular environment. On the other hand, the physicochemical properties of the nanotherapeutics, which include size,

ORCID 0000-0002-345-5894

Chief Editor of the Gaceta Medica de Caracas. Chair Number Individual XXXI of the National Academy of Medicine of Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

geometry, surface characteristics, elasticity, stiffness, porosity, composition, targeting ligand, and drug release kinetics, undoubtedly affect systemic administration on tumors, determining thus the effect of improved permeability and retention and finally the therapeutic results (3).

Therapies based on nanomaterials have unique biological characteristics, enabling precise targeting, local drug release, and optimization of treatment efficacy. To improve immunity against cancer, a sustained and long-term release of immunotherapeutics is used, and nanotechnology guarantees the accumulation of formulations, their controlled release, and precision in the administration of immunological drugs (4).

The application of these therapy techniques has reached molecular targets in various specialties, locations, pathologies, and conditions, including dermatology, transplants, Alzheimer's disease, depressive states, and infections. Some chemotherapeutics have an intracellular action, modifying DNA upon entering the nucleus or affecting the cytoplasm or organelles.

The interaction between the nanoparticles and the cell membrane is the beginning of the cellular absorption process, which can be affected by the physical-chemical conditions of the microenvironment, considering that the cell membrane maintains a negative charge, so the nanoparticles comply with their function must have a cationic charge, to ensure their coupling. Likewise, the smaller the nanoparticle, the quicker it enters the cell. The nanoparticle initialization process occurs by passive and active transport mechanisms. Passive diffusion only works for small, uncharged molecules, while active transport is more common. Concerning active transport, *endocytosis* is a general term describing a process by which cells absorb external material by engulfing it with the cell membrane. Endocytosis is usually subdivided into pinocytosis and phagocytosis. Suppose the particle is a small-molecular-weight protein or a polysaccharide. In that case, the cell membrane invaginates in a pinocytosis process, and the protein or carbohydrate is placed in a fluid-filled sack called a vesicle. Large-molecular-weight antigens or intact microbes are internalized by a different form of endocytosis called phagocytosis.

During phagocytosis, the membrane envelopes the particle to form an internal phagosome vacuole. Endocytosis is initiated by selective ligand-receptor binding through non-specific hydrophobic or electrostatic interactions. Considering the size and properties of the surface of the carrier, five fundamental pathways of the endocytosis process are identified, namely clathrin-dependent, caveolin-dependent endocytosis, clathrin, and caveolin-independent endocytosis, as well as phagocytosis and micropinocytosis. Endocytosis may depend on the type and metabolic condition of the cells and the local temperature (5).

In the last five years, progress has been made in combining nanomedicines with imaging to better understand key aspects of the drug delivery process to tumors and address the high heterogeneity in improved permeability and retention. The strategies have included traditional imaging techniques, complementary diagnostics, and nanoradiagnostics. Imaging has become a promising tool for stratifying patients in programs for applying anticancer nanomedicines (6).

Developed countries champion these therapeutic possibilities that go hand in hand with health systems that show their strength in solid investments in scientific activity, technological adaptations, and cutting-edge action for constant innovation. Left behind are those of us who work professionally in countries that have not even overcome the barriers of high-cost chemotherapies, the availability of significant radiotherapy equipment, and the possibility of widespread availability of personalized biological therapies against cancer. However, we always harbor our best hopes.

REFERENCES

1. Drexler K, Eric G. Engines of creation. The coming era of nanotechnology. City, N.Y.: Anchor Press/Doubleday. 1996.p.298. ISBN 0-385-19973-2.
2. Song W, Das M, Chang X. Nanotherapeutics for Immuno-Oncology: A Crossroad for New Paradigms. Trends in cancer. 2020;6(4):288-298.
3. Shi J, Kantoff P, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer. 2017;17:20-37.

EDITORIAL

4. Quan L, Yanhong D, Jianye F, Meng Q, Sun Z, Adah D, et al. Nano immunotherapy: Unique mechanisms of nanomaterials in synergizing cancer immunotherapy. *Nano Today*. 2021;36:101023.
5. Shuangqing L, Lijun L, Xinyu Z, Qingwei M. Nanotherapies from an oncologist doctor's view. *Smart Mater Med*. 2023;4:183-198.
6. Dasgupta A, Biancacci I, Kiessling F, Lammers T. Imaging-assisted anticancer nanotherapy. *Theranostics*. 2020;10(3):956-967.