



SECCIÓN ACADÉMICA

Envío dirigido de drogas y genes en biomedicina

Mucor: el ascenso y caída de un antiguo patógeno en tiempos de COVID-19

Rosácea dérmica y ocular desde un punto de vista clínico y descriptivo

Envío dirigido de drogas y genes en biomedicina

Cynthia Aracely Alvizo-Báez*, Luis Daniel Terrazas-Armendáriz*, Ashanti Concepción Uscanga-Palomeque*, Cristina Rodríguez Padilla*, Juan Manuel Alcocer-González*

DOI: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl26.119-4>

RESUMEN

Los sistemas de envío dirigido de drogas y genes se definen como los mecanismos para introducir agentes terapéuticos en el cuerpo; en los últimos años se ha puesto mucha atención en el diseño de estos sistemas, con la finalidad de poder controlar dosis, que la entrega sea específica y, además, dirigida en el sitio deseado sin afectar o dañar órganos y tejidos sanos. Para ello se han propuesto y analizado minuciosamente varios métodos, algunos de éstos son: partículas virales, liposomas, nanoacarreadores poliméricos y nanopartículas magnéticas.

Palabras clave: envío dirigido, nanoacarreadores, partículas virales, nanopartículas magnéticas, liposomas.

ABSTRACT

Targeted drug and gene delivery systems are defined as mechanisms for introducing therapeutic agents into the body, and in recent years much attention has been placed on the design of these systems, with the aim of being able to control doses, ensuring that delivery is specific and also directed at the desired site without affecting or damaging healthy organs and tissues. For this, several systems have been proposed that have been thoroughly analyzed. Some of these are: viral particles, liposomes, polymeric nanocarriers, and magnetic nanoparticles.

Keywords: targeted delivery, nanocarriers, viral particles, magnetic nanoparticles, liposomes.

NANOACARREADORES BASADOS EN NANOPARTÍCULAS

Recientemente, la investigación en nanobiotecnología ha proporcionado numerosos avances básicos y aplicados en el sector de la salud. Se han desarrollado nanoacarreadores para la administración eficiente de fármacos con el fin de mejorar la especificidad del tratamiento, además de ser considerados como herramientas de diagnóstico (Chamundeewari, 2019). Hay diversos estudios en los que se utilizan diferentes tipos de nanoacarreadores para envío dirigido de drogas y genes, estos incluyen liposomas, partícula

viral, nanopartícula magnética, *carbon dots* (CDs) y nanopartículas poliméricas.

Para caracterizar los nanoacarreadores y definir si cumplen con las características óptimas para la interacción con los sistemas biológicos, por ejemplo, que no sean tóxicos, no inmunogénicos, que sean estables tanto *in vitro* como *in vivo*, biodegradables, etcétera, es necesario saber su tamaño, forma, carga, presencia de grupos funcionales y composición química, para lo cual se utilizan diferentes técnicas como la microscopía electrónica de transmisión, microscopía de fuerza atómica, DLS, eficiencia de encapsulación, potencial zeta, FTIR, rayos X, entre otras (Mourdikoudis *et al.*, 2018; Sharma y Marbaniang, 2019).

* Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, México.
Contacto: jualcocer@gmail.com

PARTÍCULAS VIRALES

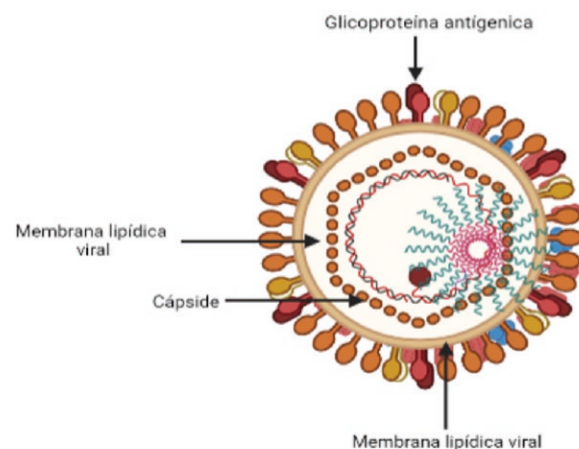


Figura 1. Estructura de una partícula viral.

Las partículas virales son nanoestructuras multiméricas, cuyo tamaño oscila entre 0.1 y 100 nm. Estas partículas se construyen de proteínas virales estructurales, capsómeros y son libres de material genético (figura 1). El conocimiento fisicoquímico de los virus, su estructura y composición, puede permitir la capacidad de manipular sus proteínas estructurales para sintetizar partículas virales con las características requeridas. Por medio de la ingeniería de proteínas, a través de mutaciones sitio dirigidas, es posible llevar a cabo la bioconjugación química de la cápside (Chung *et al.*, 2020). Además, poseen la habilidad de encapsular ácidos nucleicos y otras moléculas de tamaño pequeño. Pueden actuar como vesículas de envío dirigido para llegar a células blanco-específicas (Zdanowicz *et al.*, 2016). En años recientes, varios grupos de investigadores han mostrado que partículas virales pueden entregar drogas quimioterapéuticas, siRNAs, RNA, proteínas y péptidos (Rohovie *et al.*, 2017).

Las partículas virales son nanoestructuras multiméricas, cuyo tamaño oscila entre 0.1 y 100 nm. Estas partículas se construyen de proteínas virales estructurales, capsómeros y son libres de material genético (figura 1). El conocimiento fisicoquímico de los virus, su estructura y composición, puede permitir la capacidad de manipular sus proteínas estructurales para sintetizar partículas virales con las características requeridas. Por medio de la ingeniería de proteínas, a través de mutaciones sitio dirigidas, es posible llevar a cabo la bioconjugación química de la cápside (Chung *et al.*, 2020). Además, poseen la habilidad de encapsular ácidos nucleicos y otras moléculas de tamaño pequeño. Pueden actuar como vesículas de envío dirigido para llegar a células blanco-específicas (Zdanowicz *et al.*, 2016). En años recientes, varios grupos de investigadores han mostrado que partículas virales pueden entregar drogas quimioterapéuticas, siRNAs, RNA, proteínas y péptidos (Rohovie *et al.*, 2017).

LIPOSOMAS

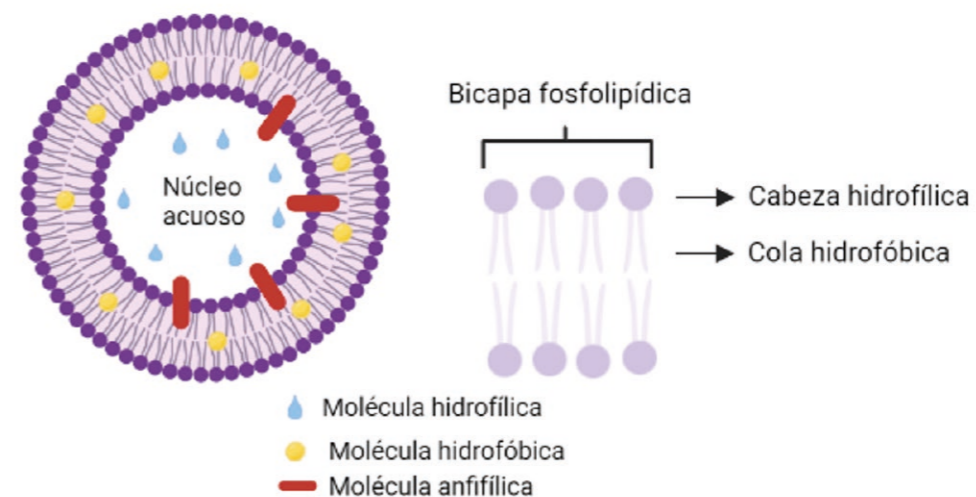


Figura 2. Estructura de un liposoma.

Los liposomas son vesículas esféricas que consisten en una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que encierran un núcleo acuoso con los grupos de cabeza polar orientados hacia la fase acuosa interna y externa (asemejando a la membrana celular; Nisini *et al.*, 2018). La estructura organizada de los liposomas le otorga la capacidad única de cargar y entregar moléculas con diferente solubilidad, moléculas hidrofílicas en el núcleo acuoso interno, moléculas hidrofóbicas en la bicapa lipídica y moléculas anfílicas en la interfase agua/bicapa lipídica (figura 2; Laouini *et al.*, 2012).

Con esas características, los liposomas, desde los años sesenta, hasta la fecha, siguen siendo considerados como un poderoso sistema de administración de fármacos debido a su estructura tan versátil, así como por su naturaleza no tóxica ni inmunogénica, además de su biocompatibilidad y biodegradabilidad (Mathiyazhakan *et al.*, 2018). Por otra parte, los liposomas poseen algunas ventajas adicionales: *a)* transporte de

grandes cargas de fármacos, *b)* capacidad de autoensamblaje y *c)* una amplia gama de propiedades fisicoquímicas y biofísicas que pueden modificarse para controlar sus características biológicas (Sercombe *et al.*, 2015).

Es importante mencionar que la eficacia de los liposomas depende de la naturaleza de sus componentes, su tamaño, carga superficial y organización lipídica (Bazzuto y Molinari, 2015). Se dice que la clave para que los liposomas sean eficaces depende de su estabilidad. Ésta se considera la principal preocupación para los pasos de preparación, almacenamiento y administración de liposomas (Laouini *et al.*, 2012b). Por lo que su formulación, producción y esterilización son áreas de oportunidad importantes en investigación.

Existen 13 productos farmacológicos liposomales aprobados por la FDA para cáncer de ovario, leucemia linfoblástica, infecciones por hongos, entre otras (Kim, 2016).

NANOACARREADORES POLIMÉRICOS

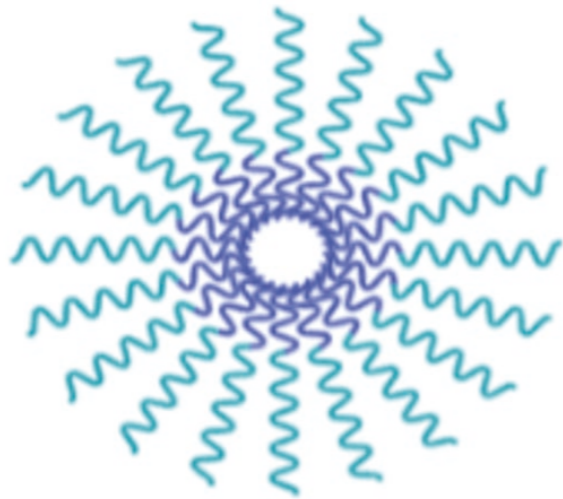


Figura 3. Estructura de un nanoacarreador polimérico.

Las nanopartículas poliméricas son partículas sólidas coloidales formadas por polímeros naturales o sintéticos con un diámetro de entre 1 y 1000 nm (figura 3). Han sido investigados especialmente para envío dirigido debido a que poseen las siguientes ventajas: liberación controlada de la droga en el sitio deseado, disminución de toxicidad, evitan efectos secundarios, mejor utilización de la droga y que la focalización específica hacia el sitio se puede lograr uniéndose a la superficie de las partículas o mediante el uso de guía magnética (Masood, 2016).

El uso de nanopartículas poliméricas biodegradables para envío controlado de drogas ha mostrado potencial terapéutico significativo, por ejemplo, en cán-

cer pueden ser utilizadas para enviar quimioterapias a las células tumorales con mejor eficiencia y menor citotoxicidad en tejidos sanos (Calzoni *et al.*, 2019; Dagalar *et al.*, 2014). Varios quimioterápicos se han encapsulado en sistemas de administración polimérica, con el objetivo de aumentar la eficacia antitumoral, inhibir las metástasis y disminuir la dosis efectiva y los efectos secundarios. Los polímeros sintéticos más usados para estos fines son el PLGA, otros basados en plantas como la celulosa, provenientes de organismos marinos como quitosán, fucoidán, carragenano, etcétera. Algunos de los métodos de preparación de las nanopartículas son emulsificación, evaporación de solventes y nanoprecipitación (Gagliardi *et al.*, 2021).

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

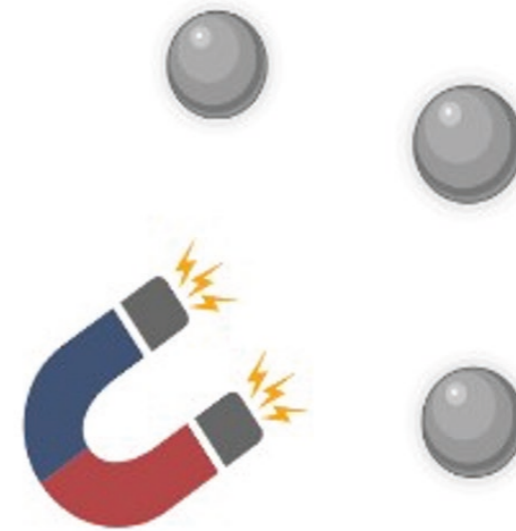


Figura 4. Nanopartículas magnéticas atraídas por un campo magnético externo.

El uso de nanopartículas magnéticas para envío dirigido fue propuesto en 1970 por Widder, Senyei y colaboradores (Senyei *et al.*, 1978; Widder, 1978). El principio básico es que los agentes terapéuticos se pueden pegar o encapsular dentro de una nanopartícula. Para que las nanopartículas magnéticas puedan actuar como acarreadores de drogas y genes efectivos la superficie de la nanopartícula primero debe ser modificada para permitir el acoplamiento de las moléculas, este mecanismo puede ser de diferentes maneras, como interacciones electrostáticas, empleando *linkers*, etcétera.

Su comportamiento magnético les permite ser controladas y dirigidas mediante campos magnéticos externos hacia el sitio blanco específico (figura 4; Kumari, 2014; McBain *et al.*, 2008). Las nanopartículas magnéticas más utilizadas son las ferritas, con la composición general M (Fe_2O_4) (donde M puede tener una acción

divalente como Ni, Co, Mg o Zn) magnetita (Fe_3O_4) y magnetita (Fe_2O_3) (Kianfar *et al.*, 2021). Los estudios *in vivo* han demostrado que las nanopartículas de Fe_3O_4 son relativamente seguras ya que no se acumulan en los órganos vitales y se eliminan rápidamente del cuerpo (Barreto *et al.*, 2011).

La superficie de las nanopartículas magnéticas se puede modificar (funcionalizar) recubriéndolas con moléculas orgánicas o inorgánicas con el fin de evitar aglomeraciones o que se oxiden. Además de esto, también se les puede unir a biomoléculas como proteínas, ligandos, genes para hacerlas más específicas y eficientes (Kim *et al.*, 2018). Se ha demostrado que combinar nanopartículas magnéticas con drogas incrementa la eficiencia de la terapia de cáncer, por ejemplo, con doxorubicina, metotrexato, 5-fluoracil, gemcitabina, etcétera (Materón *et al.*, 2021).

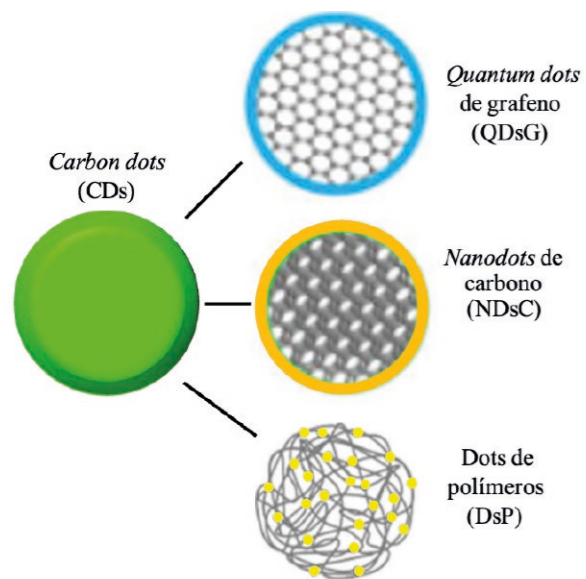
CARBON DOTS

Figura 5. Diferentes tipos de *carbon dots* (CDs).

Los *carbon dots* (C-Dots) son una plataforma prevalente para la unión de drogas debido a la presencia de grupos carboxílicos y aminoácidos. Su composición varía ligeramente dependiendo del método de síntesis empleado (Pardo *et al.*, 2018). De acuerdo con su estructura se clasifican en tres categorías: *Quantum Dots* de grafeno (QDsG), *Nanodots* de carbono (NDsC) y *Dots* de polímeros (DsP) (figura 5). Todos éstos exhiben propiedades fotoluminiscentes a pesar de su diferente estructura, tamaño y grupos funcionales de superficie (Koutsogiannis, *et al.*, 2019).

Los CDs han ganado enorme atención debido a las ventajas que poseen, como la síntesis económica, fácil funcionalización superficial, baja toxicidad, biocompatibilidad, alta solubilidad en agua, propiedad luminiscente y estabilidad a temperatura ambiente (Nagavarma *et al.*, 2012). Los CDs han sido utilizados como sistemas de envío dirigido de drogas para incrementar la vida media, solubilidad de la droga, acumulación en el sitio del tumor y reducir los efectos secundarios de las drogas e incrementar su tolerancia (Calabrese *et al.*, 2021).

CONCLUSIÓN

Las investigaciones para uso dirigido de drogas y genes han tenido considerables avances, sobre todo como estrategia prometedora para superar la resistencia a sustancias en terapias contra el cáncer. Lo que se necesita para ser acarreadores ideales es que sean multifuncionales, que además de llevar compuestos también lleven genes, así como aumentar el tiempo de retención en el sitio blanco, mejorar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios.

REFERENCIAS

Barreto, A.C., Santiago, V.R., Mazzetto, S.E. *et al.* (2011). Magnetic nanoparticles for a new drug delivery system to control quercetin releasing for cancer chemotherapy. *J Nanopart Res.* 13:6545-6553.

Bozzuto, G., y Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International journal of nanomedicine.* 10:975-999.

Calabrese, G., De Luca, G., Nocito, G., *et al.* (2021). Carbon Dots: An Innovative Tool for Drug Delivery in Brain Tumors. *Int J Mol Sci.* 22(21):11783.

Calzoni, E., Cesaretti, A., Polchi, A., *et al.* (2019). Biocompatible Polymer Nanoparticles for Drug Delivery Applications in Cancer and Neurodegenerative Disorder Therapies. *Journal of Functional Biomaterials.* 10(1):4.

Chamundeeswari, M., Jeslin, J., y Verma, M.L. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environ Chem Lett.* 17:849-865.

Chung, Y.H., Cai, H., Steinmetz, N.F. (2020). Viral nanoparticles for drug delivery, imaging, immunotherapy, and theranostic applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 156:214-235.

Daglar, B., Ozgur, E., Corman, M.E., *et al.* (2014). Polymeric nanocarriers for expected nanomedicine: current challenges and future prospects. *RSC Advances.* 4(89): 48639-48659.

Gagliardi, A., Giuliano, E., Venkateswararao, E., *et al.* (2021). Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors. *Frontiers in pharmacology.* 12:601626.

Kianfar, E. (2021). Magnetic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: a Review. *J Supercond Nov Magn.* 34:1709-1735.

Kim, J.E., Shin, J.Y., y Cho, M.H. (2012). Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Arch Toxicol.* 86:685-700.

Kim, J.S. (2016). Liposomal drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 46:387-392.

Koutsogiannis, P., Thomou, E., Stamatis, H., *et al.* (2020). Advances in fluorescent carbon dots for biomedical applications. *Advances in Physics: X.* 5(1):1758592.

Kumari, A., Singla, R., Guliani, A., *et al.* (2014). Nanoencapsulation for drug delivery. *EXCLI J.* 20(13):265-86.

Laouini, A., Jaafar-Maalej, C., Limayem-Blouza, I., *et al.* (2012). Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art. *J of Biosci and Biotech.* 1(2):147-168.

Masood, F. (2016). Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Materials Science & engineering. C, Materials for Biological Applications.* 60:569-578.

Materón, E.M., Miyazaki, C.M., Carr, O., *et al.* (2021). Magnetic nanoparticles in biomedical applications: A review. *Applied Surface Science Advances.* 6:100163.

Mathiyazhakan, M., Wiraja, C., y Xu, C. (2018). A concise review of gold nanoparticles-based photo-responsive liposomes for controlled drug delivery. *Nano-micro letters.* 10(1):1-10.

McBain, S.C., Yiu, H.H., Dobson, J. (2008). Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *Int J Nanomedicine.* 3(2):169-80.

Mourdikoudis, S., Pallares, R.M., Thanh, N.T.K. (2018). Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale.* 10(27):12871-12934.

Nagavarma, B.V.N., Yadav, H.K., Ayaz, A.V.L.S., *et al.* (2012). Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles-a review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 5(3):16-23.

Nisini, R., Poerio, N., Mariotti, S., *et al.* (2018). The Multirole of Liposomes in Therapy and Prevention of Infectious Diseases. *Front Immunol.* 5(9):155.

Pardo, J., Peng, Z., y Leblanc, R.M. (2018). Cancer Targeting and Drug Delivery Using Carbon-Based Quantum Dots and Nanotubes. *Molecules.* 23(2):378.

Rohovie, M.J., Nagasawa, M., y Swartz, J.R. (2017). Virus-like particles: Next-generation nanoparticles for targeted therapeutic delivery. *Bioengineering & Translational Medicine.* 2(1):43-57.

Senyei, A., Widder, K., y Czerlinski, C. (1978). Magnetic guidance of drug carrying microspheres. *J Appl Phys.* 49:3578-83.

Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., *et al.* (2015). Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in pharmacology.* 6:286.

Sharma, V.K., y Marbaniang, D. (2019). Characterization Techniques of Nanoparticles Applied in Drug Delivery Systems. *Nanotechnology.* 25-56.

Widder, K.J., Senyei, A.E., y Ranney, D.F. (1979). Magnetically responsive micro-spheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents. *Adv Pharmacol Chemother.* 16:213-71.

Zdanowicz, M., Chroboczek, J. (2016). Virus-like particles as drug delivery vectors. *Acta Biochim Pol.* 63(3):469-73.

Descarga aquí nuestra versión digital

