

Nanopartículas empleadas para el tratamiento del cáncer.

Cristian Antonio Cabello Arango y Julia García Flores.

E-mail Cristian Antonio Cabello Arango: cricabara@alum.us.es

E-mail Julia García Flores: julgarflo@alum.us.es

Resumen.

El cáncer es una de las enfermedades más comunes hoy en día. Por ello, muchas investigaciones médicas buscan elaborar tratamientos que permitan eliminar las células cancerígenas sin dañar las células sanas adyacentes.

En este estudio presentaremos las terapias actuales que hacen frente al cáncer, prestando una especial atención a las terapias avanzadas, en concreto, la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, comunmente conocida como terapia de células CAR-T. A partir de este tratamiento, enfocaremos una nueva alternativa que utiliza nanopartículas poliméricas como medio de transporte hasta las células que puedan presentar una respuesta inmune en el organismo ante la enfermedad. Así mismo, realizaremos un análisis de la normativa nacional que rige este tipo de inmunoterapia y los principios bioéticos que deben cumplir.

Palabras clave: células CAR-T, cáncer, inmunoterapia, terapias avanzadas, receptor de antígenos quiméricos.

Abstract.

Cancer is one of the most common diseases today. For this reason, many medical investigations seek to develop treatments that allow cancer cells to be eliminated without damaging adjacent healthy cells.

In this study we will present the current therapies that face cancer, paying special attention to advanced therapies, specifically, chimeric antigen receptor T-cell therapy, commonly known as CAR-T cell therapy. Based on this treatment, we will focus on a new alternative that uses polymeric nanoparticles as a means of transport to the cells that can present an immune response in the body to the disease. Likewise, we will carry out an analysis of the national regulations that govern this type of immunotherapy and the bioethical principles that must be met.

Keywords: CAR-T cells, cancer, immunotherapy, advanced therapies, chimeric antigen receptor T cell therapy.

1. Nanopartículas, cáncer y tratamientos.

Tal y como se ha definido en clase, las nanopartículas son partículas microscópicas con una dimensión menor a la de 100 nanómetros (el equivalente a un millar de átomos) [1]. Estas partículas están comenzando a ser muy importantes técnicamente para el tratamiento del cáncer y para ello, deben cumplir los siguientes requisitos para poder ser empleadas [2]:

- **Circulación prolongada:** las nanopartículas deben permanecer mucho más tiempo en la sangre para llegar al tumor antes de ser eliminadas.
- **Dirigidas al tumor:** las nanopartículas “reconocen” a las células cancerosas a través de unas moléculas específicas que se unen a una proteína, abundante en la superficie de las células tumorales. El “gran tamaño” de las nanopartículas, 50-100 nanómetros, impide que entre en los capilares de tejidos sanos.
- **Entrega controlada del medicamento:** deben estar “programadas” para liberar su carga dentro las células cancerosas y a una velocidad adecuada.

El gran reto de esta técnica es dar con la combinación adecuada de estas tres propiedades. Por ejemplo, aumentar el tamaño de las nanopartículas dificulta que afecten a los tejidos sanos, pero llega un tamaño en el que son demasiado grandes para poder atacar a las células cancerosas o para evitar a las defensas del cuerpo humano.

1.1 Tratamientos actuales:

Actualmente, los tratamientos más comunes para el tratamiento del cáncer son: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, aunque también hay otro tipo de terapias menos conocidas, como son la terapia dirigida, la inmunoterapia y la terapia hormonal láser entre otras [3].

- **La cirugía:** consiste en una operación en la que el cirujano extrae el tumor y permite aliviar los efectos secundarios causados por un tumor.
- **La quimioterapia:** son fármacos que se utilizan para eliminar las células cancerígenas.
- **La radioterapia:** utiliza semillas radiactivas o rayos X que crecen en la zona en la que se encuentra el tumor y eliminan las células cancerígenas. Esta terapia es la más perjudicial para las células sanas cercanas a las cancerígenas.
- **La terapia dirigida:** utiliza fármacos para evitar que el cáncer crezca y se propague al igual que la quimioterapia.
- **La hipertermia:** utiliza calor a través de una máquina o una sonda para eliminar las células cancerígenas sin dañar las células normales.
- **La terapia láser:** utiliza un haz de luz muy estrecho que dirige la luz a las células cancerígenas.
- **La criocirugía:** utiliza gas frío para congelar y eliminar las células precancerígenas.
- **La inmunoterapia:** es un tipo de tratamiento para el cáncer que depende de la capacidad del cuerpo para combatir infecciones (sistema inmunitario). Esta terapia utiliza sustancias producidas en un laboratorio para ayudar al sistema inmunitario a trabajar más duro o de manera más enfocada para combatir el cáncer. Esto ayuda a su cuerpo a deshacerse de las células cancerígenas. Será en la que nos vamos a centrar dentro de las terapias avanzadas.
- **Las terapias avanzadas:** Las terapias avanzadas son medicamentos altamente innovadores que se basan en el uso de genes, células o tejidos con un alto potencial para constituir tratamientos personalizados y nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que hasta el momento carecen de otros tratamientos eficaces.

Dentro de las terapias avanzadas y la inmunoterapia, prestaremos mayor atención al tratamiento del cáncer con células CAR-T.

2. Tratamiento en estudio. Terapia de células CAR-T.

2.1 Definición:

La terapia avanzada de células CAR-T es una manera de transformar los linfocitos T para que codifiquen secuencias CAR y luchan contra el cáncer [4]. Por eso, para poder explicar esta terapia hay que centrarse en las dos células que dan el nombre a la terapia:

Por un lado, están los linfocitos T, que son un tipo de glóbulos blancos muy importantes en el sistema inmunitario formados a partir de células madre. Su principal propósito es la identificación y la eliminación de patógenos invasores y células infectadas.

En esta terapia, los linfocitos T se obtienen del propio paciente por vía intravenosa con una técnica llamada leucoféresis y son modificadas en un laboratorio para codificar secuencias CAR en un proceso que puede tardar entre 10 y 15 días.

Por otro lado, las secuencias CAR son receptores de antígenos quiméricos. Es decir, son receptores diseñados para generar especificidad definida a una célula concreta que responda a un estímulo y produzcan algún cambio como aumentar la respuesta inmunitaria de dicha célula diana.

En esta terapia, las células CAR dirigen su acción a un receptor de membrana expresado por los linfocitos B presente solamente en los tumores de células B, y no en

ningún tejido normal que no sean las células B, llamado CD19 que actúa como célula diana a la que se dirige la respuesta inmunitaria.

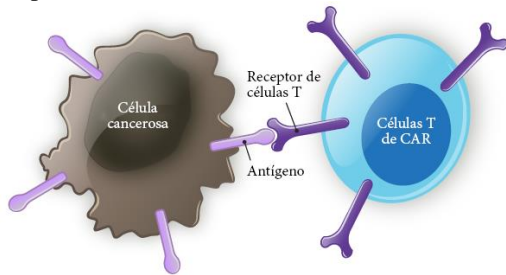


Figura 1: linfocito T modificado en contacto con el antígeno CD19 de la célula cancerosa.

2.2 Funcionamiento:

Los linfocitos T se modifican en el laboratorio para secuenciar receptores de antígeno quimérico CAR.

La estructura de CAR está formada por:

- El dominio extracelular que contiene el antígeno quimérico que entra en contacto con el antígeno CD19 de la célula tumoral.
- El dominio intracelular conduce la activación de la señal y amplificación de las células CAR-T.

Las células CAR-T se inyectan en el torrente sanguíneo, luego, abandonan la circulación y se dirigen hacia el tumor, donde identifican al receptor CD19 presente en la membrana de las células tumorales. Esto lleva a dos sistemas a la vez, la proliferación de células CAR-T y la liberación de antígenos tumorales [5].

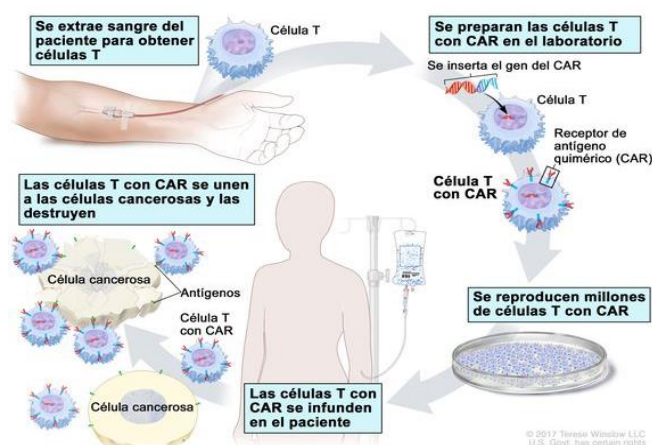


Figura 2: funcionamiento de la terapia con células CAR-T.

Por una parte, la proliferación de células CAR-T permite el aumento y el crecimiento de millones de linfocitos T ya modificados con los receptores CAR. Esto permite que haya un mayor número de células en busca de las células cancerígenas.

Por otra parte, la liberación de antígenos tumorales consiste en el aumento de moléculas que producen una respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Es decir, aumentar la respuesta que el organismo proporciona contra células extrañas.

Según algunos artículos, las terapias CAR-T han sido de los tratamientos más prometedores contra los tumores de células B como la leucemia linfocítica aguda y ciertos subtipos de linfoma no Hodgkin [6][7].

2.3 Efectos adversos:

La respuesta inmunitaria de este tratamiento puede provocar una serie de efectos secundarios sobre el paciente como pueden ser:

El síndrome de liberación de citocinas es una complicación muy frecuente que se basa en la producción de estas sustancias en masa que producen problemas como náuseas y fiebre [4].

El síndrome de neurotoxicidad es una alteración del sistema nervioso central que produce graves problemas como confusión, trastorno del lenguaje o encefalopatías[8].

2.4 Terapia utilizando Nanopartículas:

Realizando un pequeño repaso, para realizar la terapia de células CAR-T es necesario obtener los linfocitos T a partir de una extracción de sangre del paciente para añadir los receptores CAR a estas células posteriormente en el laboratorio y se multipliquen.

Según un estudio realizado por un grupo de investigadores del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson en Seattle, Washington, es posible desarrollar nanopartículas biodegradables que permitan reprogramar células inmunitarias para reconocer y destruir células cancerosas, sin provocar daños en células sanas [9]. Estas nanopartículas son de tipo poliméricas para que puedan ser biodegradables y produzcan el menor impacto posible en el organismo al permitir el transporte de los receptores de antígenos quiméricos (CAR) hacia los linfocitos T [10].

La estructura de las nanopartículas están compuestas por portadores de genes ("Plásmid DNA"), microtúbulos ("MTAS-NLS peptide") y señales de localización nuclear ("Anti-CD3e") que permiten dirigir ADN codificado con receptores CAR hacia los linfocitos T para que estos puedan ser modificados y poder ir en busca de los receptores de células tumorales CD19 tal y como hemos comentado anteriormente.

Con esto se consigue eliminar todo el proceso de extracción de sangre, obtención de linfocitos T, adición de receptores CAR, reproducción de células CAR-T e infiltración de

dichos receptores en el cuerpo, así como la gran reducción del tiempo del tratamiento.

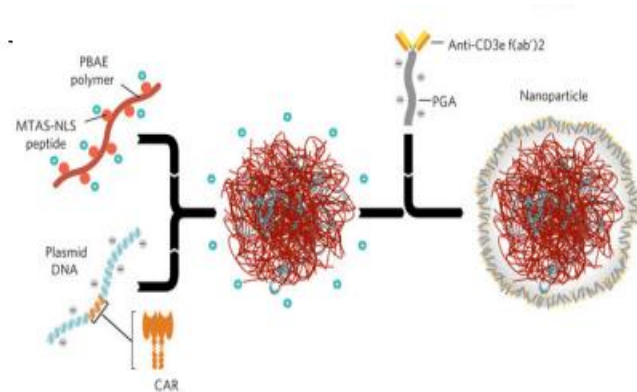


Figura 3: fabricación de la nanopartícula transportadora del receptor antígeno quimérico (CAR).

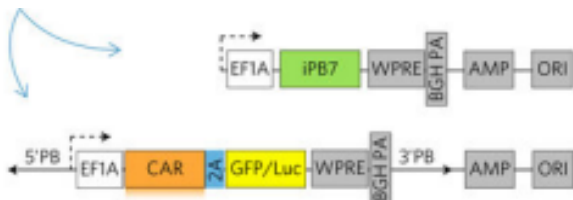


Figura 4: estructura del portador de genes ("Plásmido DNA").

Las ventajas de esta nueva terapia son:

- Estas nanopartículas de polímero son fáciles de fabricar en una forma estable, lo que simplifica el almacenamiento y reduce los costos.
- Las nanopartículas pueden introducir de manera eficiente los genes CAR dirigidos a los núcleos de las células T rápidamente.
- Los ensayos de esta terapia han producido resultados impresionantes en animales.
- Se pueden programar las nanopartículas para especificar el lugar al que van dirigidas y su función.

Las desventajas de esta nueva terapia son:

- Este método in vitro para generar grandes cantidades de células T específicas de tumores son demasiado elaborados para una aplicación generalizada para tratar a pacientes con cáncer porque requiere una variedad de protocolos elaborados para que aísle, modifique genéticamente y expanda selectivamente las células redirigidas antes de volver a insertarlas al paciente.
- Implican un equipo dedicado y una experiencia técnica considerable, solo se pueden realizar en unos pocos centros especializados en todo el mundo. En otras palabras, no es accesible para todo el mundo.

- En la práctica, las nanopartículas dirigidas aún no distinguen tan bien entre células sanas y cancerosas.

3. Normativa.

Son muchas las leyes que rigen las terapias avanzadas en España, pero las más importantes son los siguientes decretos:

Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. [11]

Esta ley garantiza la libre circulación de medicamentos que tratan la terapia avanzada y el funcionamiento efectivo del mercado interior en el sector de la biotecnología.

Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. [12]

En este decreto se establece el procedimiento específico para las características de producción y aplicación de los medicamentos de terapia avanzada y las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

4. Ética

En este apartado planteamos el conjunto de principios bioéticos que deben seguir todas las novedades médicas en las que aparecen las terapias avanzadas [13]. Todos estos principios se definen en función de la frase: "respeto a la persona".

Autonomía: este principio señala la forma de actuar de cada persona, que debe ser de manera intencionada y comprensible sin perjudicación. En este ámbito, debe quedar claro que el paciente debe conocer cada detalle de la terapia avanzada, así como su funcionamiento y efectos adversos.

Beneficencia: la idea principal de este principio consiste en prevenir el daño del paciente, tanto físico, como psíquico y económico. En el caso de las terapias CAR-T, implican un equipo dedicado y una experiencia técnica considerable, por lo que solamente se pueden realizar en unos pocos centros especializados en todo el mundo, luego, no es accesible para todo el mundo, como ya hemos comentado anteriormente.

Justicia: este principio es uno de los más importantes puesto que es muy relevante la distribución del acceso a igualitario para todos los pacientes. En otras palabras, cualquier tipo de tratamiento debe ser accesible para todo el mundo.

En este caso, aparecen una serie de debates debido a que normalmente, el precio del tratamiento de la terapia CAR-T cuesta más de 300.000€ y es de ámbito privado, por lo que supone que por desgracia hayan personas que no se lo pueden permitir debido a su elevado precio. Sin embargo, para solucionar este problema, está apareciendo tratamientos

por menos de 90.000 € y de ámbito público, luego, esta alternativa parece cumplir este principio.

No maleficencia: la idea de este principio es similar al principio de beneficencia, la diferencia está en que la no maleficencia significa no causar ningún tipo de daño a los pacientes, es decir, que el tratamiento sea lo menor invasivo posible, y la beneficencia se basa en la prevención, la regulación y la seguridad del paciente antes del tratamiento, es decir, que el tratamiento proporcione el menor número de efectos adversos posible.

Reuniendo las características que reúne el tratamiento del cáncer con células CAR-T debemos aclarar que dicho tratamiento debe mejorar en los principios de justicia, para que el mayor número de personas posibles puedan acceder a este, y, no maleficencia y buscar alternativas para que los linfocitos no necesiten ser extraídos del cuerpo humano, como puede ser la innovación en el tratamiento con nanopartículas para dirigir los receptores quiméricos de antígenos a los linfocitos para poder transformarlos y así producir una respuesta inmunitaria contra las células cancerígenas.

También es importante recalcar que, es necesaria la “autorregulación” de la nanotecnología, en las terapias avanzadas, con el deber de anteponerlas consideraciones éticas, sociales y morales a los criterios, y, por tanto, que en lugar de que los intereses pongan dichas terapias al servicio del bien común de la humanidad.

Conclusiones

La teoría que presenta la innovadora terapia de células T con nanopartículas parece que puede ser uno de los tratamientos más relevantes ya que presenta muchas ventajas y pocas desventajas, sin embargo, aún no ha sido implementada en la práctica pues faltan muchas investigaciones que completen el tratamiento y pueda ser implementado en humanos cumpliendo la normativa que rige este tipo de terapia y todos los principios bioéticos que puedan permitir que el tratamiento del cáncer sea accesible para todo el mundo que lo necesite.

Referencias

- [1] Solmeglas. (s.f.). *¿Qué son las Nanopartículas? Tipos y propiedades de estas partículas*. Obtenido de Solmeglas: <https://solmeglas.com/que-son-nanopartículas-tipos/>
- [2] BBVA OpenMind. (s.f.). *BBVA OpenMind*. Obtenido de Nanopartículas: una gran promesa contra el cáncer: <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/investigacion/nanopartículas-una-gran-promesa-contra-el-cancer/>
- [3] MedlinePlus. (s.f.). *National Institute of Health*. Obtenido de Tratamientos para el cáncer: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/00901.html>
- [4] American Cancer Society. (s.f.). *Cancer.org*. Obtenido de Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html#referencias>
- [5] Cuenca, J. A., Schettino, M. G., Vera, K. E., & Tamariz, L. E. (2020). Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. *Gaceta Médica de Oncología*, 17-25.
- [6] Briones-Meijide, J. (2019). Linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T): la revolución de la terapia celular y personalizada para el cáncer. *Farmacia Hospitalaria*, 173-174.
- [7] Roblero-Bartolón, G. V., & Ramón-Gallegos, E. (2015). Uso de nanopartículas (NP) en la terapia fotodinámica (photodynamic therapy [PDT]) contra el cáncer. *Gaceta Médica de México*, 85-98.
- [8] Suarez Montero, J. C., Caballero Gonzalez, A., Martín Aguilar, L., & Mancebo Cortés, J. (s.f.). Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 201-212.
- [9] T. Smith, T., B. Stephan, S., Moffett F., H., E. McKnight, L., Weighan, J., Reiman, D., . . . T. Stephan, M. (2017). In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nature Nanotechnology*, 813-820.
- [10] Nanotec. (s.f.). *¿Qué son las nanopartículas?* Obtenido de Nanotec: https://www.nanotec.es/que-son-las-nanopartículas/#Tipos_de_nanopartículas
- [11] Agencia Estatal. (2007). DOUE-L-2007-82262. *Boletín Oficial del Estado*, 121-137.
- [12] Agencia Estatal. (2014). BOE-A-2014-6277. *Boletín Oficial del Estado*, 45068-45078.
- [13] Siurana Aparisi, J. C. (2010). Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas*, 121-157.