

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Homenaje a Miguel León-Portilla

El Instituto de Investigaciones Históricas de la UNAM invita al "Homenaje al doctor Miguel León-Portilla", que se realizará el 22 de febrero, a las 11:00 horas, en el Salón de Actos del mencionado instituto, en CU. Informes en los teléfonos 56-22-75-16 y 56-22-75-27, extensión 2, y en la página electrónica www.historicas.unam.mx



EQUIPO DE PUNTA. El doctor Luis Alberto Medina Velázquez junto al sistema trimodal de imagen PET/SPECT/CT (Albira, Oncovisión)

Sistema de transporte de fármacos contra el cáncer

Permitirá inyectar de manera simultánea agentes de quimio y radioterapia dirigidos a tumores y células cancerosas, y así reducir los efectos dañinos en tejidos y órganos sanos

Científicos mexicanos trabajan intensamente en el desarrollo de un sistema de transporte de fármacos citotóxicos, que permitirá inyectar de manera simultánea agentes de quimio y radioterapia dirigidos específicamente a tumores y células cancerosas, con lo cual se reducirán los efectos tóxicos secundarios en tejidos y órganos sanos que se observan en un tratamiento terapéutico.

En el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular, creado por la UNAM y el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se diseñó un vector que transporta cisplatino, uno de los fármacos más eficaces en el tratamiento de tumores (en el INCan se aplica principalmente contra el cáncer cérvico uterino, que hasta hace poco era la neoplasia más común en mujeres, tanto en México como en el resto de los países en desarrollo).

"El vector es un liposoma, es decir, una vesícula coloidal de dimensiones nanométricas, compuesta por moléculas anfifílicas (poseen un extremo hidrofílico -soluble en agua- y otro hidrofóbico -rechaza el agua) que al entrar en contacto con el agua se agrupan, formando una esfera en cuyo interior se puede introducir un fármaco y/o un radionúclido (núcleo radioactivo)", explica el doctor Luis Alberto Medina Velázquez, investigador del Instituto de Física de la UNAM y fundador del mencionado laboratorio.

Al estar formado por fosfolípidos, fundamentalmente de origen vegetal como la soya, este liposoma no genera una respuesta inmune en el organismo. Y como el fármaco queda protegido dentro del liposoma, se reduce la posibilidad de reacciones químicas e inmunológicas dentro del cuerpo, y disminuyen la toxicidad y la rápida eliminación de aquél. Este último comportamiento es una de las limitantes más notorias de los agentes de quimioterapia.

En efecto, debido a que por su rápida eliminación menos de 1 por ciento de los fármacos inyectados llega al tumor, se hace necesario inyectar dosis mayores, lo cual ocasiona más efectos dañinos al paciente.

Además de que el sistema liposomal transportará fármacos hidrofílicos en la fase acuosa interior, en su membrana se podrán intercalar fármacos hidrofóbicos. En el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular ya se trabaja en esta fase.

Más especificidad

Debido a que cualquier tumor afecta la permeabilidad de la vasculatura de su entorno (se abren los vasos capilares, permitiendo el ingreso de partículas coloidales hacia su interior), el siguiente paso para Medina Velázquez es mon-

EFEECTO EQUIVALENTE

La formulación liposomal de cisplatino permite transportar la dosis necesaria del agente citotóxico para que muestre un efecto terapéutico equivalente al del cisplatino convencional

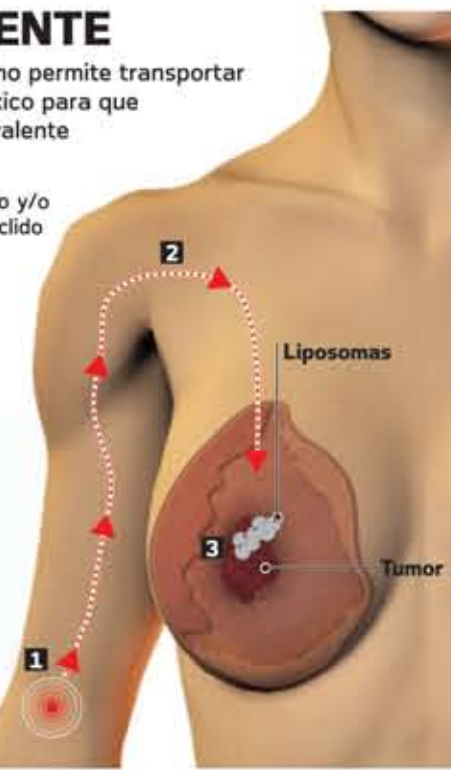
Estructura de un liposoma



Proceso de aplicación

- 1 El liposoma es inyectado en el cuerpo enfermo del paciente
- 2 Viaja hasta la zona invadida por tumores o células cancerosas
- 3 Allí, entonces, libera el fármaco y/o el radionúclido que transporta, sin dañar otros órganos sanos

Nota: Esto fue posible gracias al trabajo de tesis de maestría de Alfonso Córdoba (de la UAM, plantel Xochimilco) Fuente: UNAM



tar un anticuerpo monoclonal en la superficie del liposoma para que éste tenga más especificidad.

En esta etapa de la investigación se ha propuesto utilizar un anticuerpo monoclonal que sea afín con el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), el cual se expresa en mayor proporción en la superficie de diferentes tipos de células cancerosas.

"Así, la presencia del anticuerpo monoclonal en el liposoma le permitiría a éste detectar y unirse a células tumorales sobre las que actuaría el agente terapéutico que transporta", comenta el investigador universitario.

Este proyecto fue el objetivo de la tesis de maestría de Carlos Juárez Osorio, quien estableció un procedimiento para lograr el montaje del anticuerpo monoclonal en el liposoma.

Químico y radioterapia

Otra meta de Medina Velázquez es conformar un sistema liposomal que integre un tratamiento conjugado de quimio y radioterapia. Con ese fin, él y sus colaboradores han trabajado en el marcado del liposoma con radionúclidos terapéuticos.

Para estandarizar una técnica de radiomarcado primero utilizaron el radionúclido más usado en medicina nuclear, el Tecnecio 99m, un emisor puro de rayos gamma con una vida media de seis horas, lo cual permite hacer estudios de farmacocinética y biodistribución del liposoma en ratas y ratones.

Después probaron con el Renio 188, que fundamentalmente emite particu-

las beta negativas (electrones) de alta energía que pueden dañar los núcleos de las células tumorales y, por ende, el ADN, con lo que se causaría un daño letal inmediato a aquéllas.

"Aunque hemos obtenido eficiencias bajas de marcado del liposoma con este radionúclido, seguimos trabajando en el perfeccionamiento de la técnica en colaboración con la doctora Guillermina Ferro, del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), quien es una de las mejores radioquímicas del país, y con Victoria López Rodríguez, quien desarrolló su proyecto de tesis de maestría a partir de este tema", apunta Medina Velázquez.

Sistema trimodal

Con Ferro, el investigador universitario trabaja en un proyecto de nanopartículas de oro marcadas con Tecnecio 99m, que haría posible detectar el ganglio centinela relacionado con cáncer de mamá, cáncer que es muy metastásico y puede invadir otros órganos a través del sistema linfático.

Los científicos mexicanos evaluarán si las nanopartículas de oro llegan y se quedan en el primer ganglio receptor de células tumorales, a fin de detectarlo oportunamente, extirparlo con cirugía y así impedir que las células tumorales se acumulen ahí y migren a otras partes del cuerpo.

"Gracias a esto, el cirujano podría tener más precisión en las cirugías y no remover ganglios linfáticos que no han sido invadidos por las células tumorales", explica el investigador.

Guillermina Ferro desarrolla esa tec-

nología en el ININ y Medina Velázquez -con la ayuda del sistema trimodal de imagen PET/SPECT/CT (Albira, Oncovisión), del INCan-, la parte de imagen molecular.

Técnicas de imagen molecular

El sistema trimodal Albira es el primero en su tipo en Latinoamérica y conjunta dos técnicas de imagen metabólica (tomografía por emisión de positrones -PET- y tomografía computarizada por emisión de fotón único -SPECT) y una técnica de imagen anatómica (tomografía computarizada con rayos X -CT) para llevar a cabo el diagnóstico y la evaluación de enfermedades y tratamientos en modelos experimentales en roedores.

Con él, los investigadores mexicanos pueden observar, por ejemplo, el metabolismo y la hipoxia de tumores, así como la expresión de receptores en células cancerígenas y la cinética y la biodistribución de radiofármacos terapéuticos (cómo afecta su concentración, cómo es su interacción con el tejido, cómo se distribuyen, cuál es su efecto y su resultado clínico).

"La imagen molecular nos cambió la perspectiva de investigación. Ya no trabajamos a ciegas. Ya no tenemos que sacrificar un gran número de animales de laboratorio (roedores) en los estudios de cinética y biodistribución del fármaco en éstos; ni medir manualmente el volumen de tumores en ratones de experimentación para evaluar el cambio en la masa tumoral después de un tratamiento. Ahora, todo esto podemos estudiarlo *in vivo*, conjuntando las tres técnicas de imagen referidas y generando imágenes tridimensionales", dice Medina Velázquez.

Fármacos menos tóxicos

Una vez marcada la formulación liposomal de cisplatino con radionúclidos, el investigador universitario espera ver en una siguiente fase su biodistribución y respuesta terapéutica en un modelo tumoral en animales transgénicos (ratones).

Esto es parte de lo que la UNAM ha hecho con el INCan. El balance es bueno, sobre todo porque se está rompiendo el paradigma de que en México no podemos disponer de ciencia y tecnología de punta, ni desarrollar proyectos de investigación originales destinados a resolver los problemas de salud que afectan a la población mexicana.

"A cinco años del inicio de este proyecto, ahí están los resultados. Quizás en tres años más, si hay recursos, se podrán hacer los estudios clínicos en pacientes con la formulación liposomal de cisplatino, con el anticuerpo monoclonal y con los radionúclidos terapéuticos. O desarrollamos tecnología propia que pueda dar como resultado medicamentos más económicos, o seguimos pagando un alto precio por ellos a los laboratorios extranjeros", finaliza el investigador. Más información en el siguiente correo electrónico: medina@fisica.unam.mx (Fernando Guzmán Aguilar).

» Alentadores resultados de pruebas preclínicas

En un grupo de ratas de laboratorio al que se le inyectó por vía intravenosa cisplatino libre se encontró que las concentraciones plasmáticas de éste caían rápidamente durante las primeras dos horas y que después eran apenas detectables.

En cambio, en un grupo al que se le inyectó cisplatino liposomal se halló que las concentraciones plasmáticas de éste eran hasta setenta y cinco veces mayores y que caían muy lentamente (incluso eran detectables hasta 48 horas después).

Debido a que el cisplatino tiene alta nefrotoxicidad, se evaluó también la toxicidad renal en ratas a partir de la depuración de creatinina y urea, compuestos que si no se eliminan del organismo indican que el riñón está fallando.

El estudio mostró que la administración de cisplatino convencional ocasionó, 24 horas después de la administración del tratamiento, un aumento en todos los indicadores bioquímicos de daño renal. Por lo contrario, la administración de cisplatino liposomal no causó un aumento significativo en ninguno de estos valores.



NUEVO. Integrantes del nuevo laboratorio localizado en el INCan

» Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular

Hace cinco años, con el fin de integrar un equipo de físicos para hacer investigación en un centro médico, se creó el primer laboratorio de física médica a nivel nacional, que conjuntó al Instituto de Física de la Universidad Nacional y a la Dirección de Investigación del INCan.

Ahora, el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular forma parte de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, con sede en el INCan