

## Evaluación de nanoplataformas magnetopoliméricas con potencial aplicación en la teranosis antitumoral

García García Gracia\*<sup>1</sup>, Caro Carlos <sup>2</sup>, Fernández Álvarez Fátima<sup>3</sup>, García Martín María Luisa <sup>2,4</sup>, Arias José L.<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, 28223 Madrid, España.

<sup>2</sup> Centro Andaluz de Nanomedicina y Biomedicina (BIONAND), Junta de Andalucía-Universidad de Málaga, 29590 Málaga, España.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18011 Granada, España.

<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), 28029 Madrid, España.

<sup>5</sup> Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18016 Granada, España.

\*Correspondencia: gracia.garcia@ufv.es

### 1. Introducción

La lucha frente al cáncer requiere de Medicina de precisión. En este sentido, la inclusión de nanopartículas (NPs) de óxido de hierro (ej. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) en nanoplataformas poliméricas presenta gran interés por su potencial para constituir herramientas teranósticas [1].

En esta investigación se diseña y caracteriza un nanosistema multifuncional constituido por NPs de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> embebidas en una nanomatriz de policaprolatona (PCL) funcionalizada con quitosano (CS). Se estudiará su capacidad como agentes de hipertermia, como sistemas de liberación ante estímulos de pH y temperatura de gemcitabina (GEM) y como agentes de contraste en RMI. Por último, se determinará su perfil de biodistribución.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Materiales

Todos los reactivos químicos utilizados presentaban calidad analítica.

#### 2.2. Métodos

##### 2.1.1. Diseño de las nanoplataformas

La obtención de las NPs de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PCL y Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PCL cargadas con GEM se llevó a cabo siguiendo un método previamente descrito [2]. La funcionalización de las NPs de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PCL con CS se hizo mediante coacervación iónica.

##### 2.1.2. Caracterización fisicoquímica y respuesta magnética

Se investigó mediante DLS, HRTEM, EDX, XRD y electroforesis. La respuesta magnética se definió mediante el ciclo de histéresis y un análisis de la respuesta a un campo magnético de 0.4 T.

##### 2.1.3. Ensayos de biocompatibilidad

Se llevaron a cabo ensayos de hemocompatibilidad y estudios de proliferación y morfología celular in vitro en la línea HFF-1 mediante análisis de imagen high-content (n = 4).

##### 2.1.4. Capacidad de hipertermia magnética

Dispersiones de NPs (10 mg/mL) fueron sometidas a un campo magnético alterno (250 kHz y 4 kA/m) durante 3 h.

### 2.1.5. Capacidad de transporte de fármaco

La capacidad de las NPs para cargar fármaco se determinó de forma indirecta. Los perfiles de liberación de GEM se obtuvieron mediante ensayos de diálisis, usando medios de liberación de diferentes características. La cuantificación de la cantidad cargada o liberada se realizó mediante espectrofotometría de UV-Vis (n = 3).

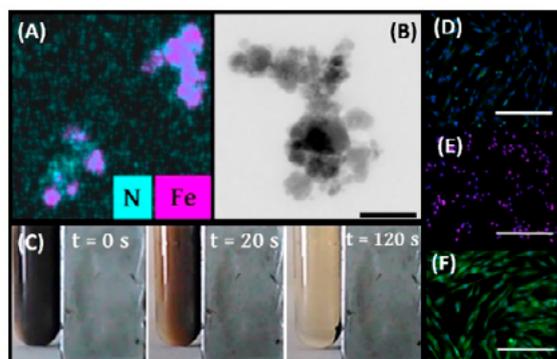
### 2.1.6. Capacidad como agente de contraste

Se investigó la capacidad como agente de contraste en RMI in vitro e in vivo (ratones Balb/c; n = 3). Todos los experimentos in vivo fueron realizados en el Centro de Experimentación Animal de BIONAND, aprobados por un comité local de cuidado animal de acuerdo con la directiva 2010/63/EU (2010) y la legislación española para el cuidado y manejo de animales de laboratorio (R.D. 53/2013).

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Estructura, magnetismo y biocompatibilidad

La carga eléctrica superficial, los espectros de XRD, el mapa de distribución de Fe y N (Figura 1a), y el espectro de EDX permitieron confirmar la estructura (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PCL)/CS. Las NPs presentaron un tamaño de 308 ± 74 nm (Figura 1b), un PdI de 0.02 y un ZP de 28.4 ± 0.6 (n = 3). Las NPs demostraron un comportamiento superparamagnético (Figura 1c). Su biocompatibilidad se demostró al no inducir cambios en los componentes de la sangre (eritrocitos, plaquetas, sistema complemento), ni en la viabilidad ni morfología de las células HFF-1 utilizadas (Figura 1d).



**Fig. 1.** (A) mapa elemental de nitrógeno (N) y hierro (Fe). (B) imagen HRTEM. (C) respuesta magnética (≈ 0.1 %). (D y E) control negativo (PBS) y positivo de HFF-1

(Tritón X-100, 1 %, p/v). (F) HFF-1 con NPs (100 µg/mL de Fe).

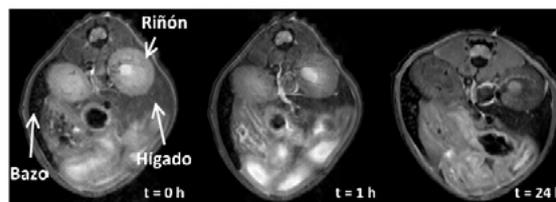
### 3.2. Hipertermia magnética y vehiculización de gemcitabina

La dispersión de NPs demostró efectividad como agente de hipertermia magnética. Concretamente, se alcanzó la temperatura mínima de hipertermia (41 °C) en ≈ 15 min y la máxima (45 °C) en ≈ 30 min.

Las NPs presentaron una capacidad de carga adecuada a la máxima concentración de GEM utilizada (DL ≈ 11 %). Los perfiles de liberación obtenidos en pH 5.0 y 45 °C alcanzaron una velocidad de liberación superior a la obtenida en condiciones fisiológica (4 y 24 veces mayor, respectivamente). Así, se postula su aplicación como sistemas de liberación selectiva en el microambiente tumoral.

### 3.4. Resonancia magnética de imagen y biodistribución

La administración in vivo de las NPs (5 mg de hierro/Kg) permitió obtener mapas e imágenes de RMI, validando su utilización como agentes de contraste T2, y describir el perfil de biodistribución en los órganos del sistema fagocítico mononuclear (Figura 2). La biodistribución se confirmó con el análisis histológico realizado a las 24 h.



**Fig. 2.** Imágenes T2 de RMI a las 0, 1 y 24 h.

## 4. Conclusiones

Se ha logrado la formulación de NPs con potencial aplicación en teranosis antitumoral debido a su demostrado potencial como agente de hipertermia magnética y de contraste en MRI. Además, se demuestra la posibilidad de establecer un tratamiento con GEM selectivo por su capacidad de liberación activada por estímulos (pH y temperatura).

### **Agradecimientos**

Proyecto PI19/01478 (Junta de Andalucía, España) y CTQ2017-86655-R (Ministerio de Economía y Competitividad).

### **Referencias bibliográficas**

1. Blanco-Andujar C, Walter A, Cotin G, Bordeianu C, Mertz D, Felder-Flesch D, Begin-Colin S. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomedicine (Lond)*. 2016;11(14):1889-910.
2. García-García G, Fernández-Álvarez F, Cabeza L, Delgado ÁV, Melguizo C, Prados JC, Arias JL. Gemcitabine-Loaded Magnetically Responsive Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Nanoparticles against Breast Cancer. *Polymers (Basel)*. 2020;12(12):2790.

Este trabajo debe ser citado como:

García García G, Caro C, Fernández Álvarez F, García Martín ML, Arias JL. Evaluación de nanoplateformas magnetopoliméricas con potencial aplicación en la teranosis antitumoral. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):21-3.