

Nanobiohíbridos para la termoactivación de una enzima terapéutica por hipertermia magnética.

Sonali Correa¹, Teresa Sierra², Laura Asín², Lorena Betancor¹, Valeria Grazú²

1-Laboratorio de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad ORT Uruguay, Montevideo, Uruguay 2- Aragón Materials Science Institute (CSIC-UNIZAR), Zaragoza, Spain;
sonacorr@gmail.com

Dos propiedades que hacen muy interesantes a las nanopartículas para su uso en aplicaciones biomédicas son: (i) el tener un tamaño típico similar al de los componentes biológicos y (ii) la posibilidad de manipular y diseñar materiales con propiedades casi a la carta. En concreto, las nanopartículas magnéticas (MNPs) presentan la ventaja de que su momento magnético hace posible su uso para diferentes funciones, por ejemplo, pueden absorber energía en presencia de un campo magnético alterno externo (AMF) y liberarla al entorno en forma de calor [1]. Esta propiedad ha dado lugar al desarrollo de una terapia para el tratamiento de cáncer, conocida como hipertermia magnética (MH) basada en la sensibilidad aumentada que las células tumorales tienen al calor en comparación con las células sanas [2, 3]. En este trabajo, se propone el uso del calor generado mediante aplicación de AMF para que se pueda alcanzar de forma local la temperatura óptima para desencadenar una activación remota de enzimas terapéuticas. Para esto se ha optimizado la co-encapsulación de MNPs junto con peroxidasa de rábano (HRP) en nanopartículas de sílica biomimética un ejemplo de la llamada terapia enzimática directa (DEPT). Se seleccionó HRP ya que logra convertir el ácido 3-indol-acético (hormona vegetal) en radicales peroxilados con actividad citotóxica en varias líneas celulares tumorales [4]. Sin embargo, a la temperatura corporal la actividad biocatalítica HRP no es máxima dado que su temperatura óptima es de 45°C. El objetivo por tanto del trabajo era poder demostrar que gracias a esta co-encapsulación es posible generar una temperatura óptima en el microambiente de la enzima para incrementar de forma selectiva su actividad biocatalítica. Para esto se prepararon distintos biohíbridos (biosílica+MNP+HRP) utilizando polietilimininas de distinto peso molecular como catalizadores aminados de la formación de las NPs de sílica (PEI 1300 y 60000 daltons). Además de llevar a cabo una caracterización fisicoquímica amplia de los mismos (microscopía electrónica de barrido y transmisión, diámetro hidrodinámico, propiedades magnéticas, contenido en hierro, etc), se pudo demostrar que mediante la aplicación de AMF es posible alcanzar temperaturas locales en el microambiente enzimático cercanas a 45°C sin observar en cambio un aumento de la temperatura global del medio de reacción. También se observó que la estabilización de la enzima durante su co-encapsulación así como la frecuencia y el campo utilizados juegan un papel importante en esta "activación enzimática". Estos resultados demuestran que si es factible pensar en desarrollar un enfoque novedoso de switch "on/off" para la activación remota de pro-fármacos para terapia del cáncer. El poder controlar de forma local el incremento de temperatura generado en el microambiente de la enzima, hace posible plantear para DEPT el uso de enzimas de origen termófilo que presenten poca o nula actividad a 37°C. Esto permitiría ganar un control más preciso de la terapia y solventar así una limitación de las estrategias actuales basadas en la activación de la terapia fuera del sitio diana.

[1] Dutz S et al. *Nanotechnology* 2014, 25, 452001. [2] Hervault A et al. *Nanoscale* 2014, 6, 11553-11573. [3] Maier-Hauff K et al. *J Neuro-Oncology* 2011, 103, 317-324. [4] Bonifert G et al. *Cancer Med* .2016, 5, 1194-1203.