

Nanoteknologiaren aplikazioak garun-minbizian

Haritz Gurrutxaga, Laura Saenz del Burgo, Jesús Ciriza, Rosa María Hernández, Gorka Orive, Jose Luis Pedraz

NanoBioCel taldea, Farmazia Teknologia Laborategia (UPV/EHU),
Farmazia Fakultatea, Vitoria-Gasteiz

CIBER-BBN, Bioingeniaritza, Biomaterial
eta Nanomedikuntza Ikerkuntza Biomedikorako Zentroen Sarea, Vitoria-Gasteiz

haritz.g.i@gmail.com

Jasoa: 2014-05-29

Onartua: 2014-08-27

Laburpena: Nanoterapiak aukera berri asko ireki ditu garun minbizien tratamendu eta diagnostikoan. Nanogarraiatzaileen erabilerak, tumore ingurura molekula konplexuen zuzentzea eta sistemikoki administratutako farmakoen iragana muga hematoentzefalikotik zehar baimentzen du. Kapsularatzen badira, farmakoek batez besteko bizitza luzeagoa dute organismoan, eta gainera efektu kaltegarriak jaitsi egiten dira. Nanogarraiatzaile hauen erabilgarritasuna dela eta, tumoreen aurka zuzendutako askapen-sistemak garatu dira, eta horrela terapia genikoan, antiogenikoan eta termoterapian erabiltzen hasi dira. Lan honetan, nanoteknologiaren azken ikerketak, aplikazioak eta erronkak garun minbizian azalduko ditugu.

Hitz gakoak: Biomaterialak, farmakoen liberazio sistemak, liberazio zuzendua, minbiziaren aurkako terapia, terapia magnetikoa, onkologia.

Abstract: The nanotherapy has opened new pathways in the treatment and diagnosis of brain cancer. The different uses of nanocarriers allow the targeting of complex molecules to the tumors and the crossing of systematically administered drugs through the blood-brain barrier. Drug encapsulation enhances the half life of the drugs in the organism and decreases its adverse effects. In fact, the functionalization of these nanocarriers has developed targeted delivery systems for new therapies such as gene therapy, anti-angiogenic therapy and thermotherapy. In this article, we have summarized the new research, applications and challenges of nanotherapy in the management of brain cancer.

Key-words: Biomaterials, drug delivery systems, targeted delivery, cancer therapy, oncology, magnetic therapy.

1. SARRERA

Minbizia morbiditate eta hilkortasunaren kausa garrantzitsuenetako bat da oraindik munduan zehar. Nerbio-sistema zentralean (NSZ) minbizien artean, %85-90 artean garun-minbiziak dira. Azkeneko urteetan, garun-minbizien tratamenduan aurrerapen eta ahalegin handia bideratu da, tratamenduen eraginkortasuna handituz, tumoreen erabateko ezabapena lortzera, batez ere. Adibidez, buruko tumoreen erauzketa egin ondoren, kimioterapia eta erradioterapiaren tratamendu konbinaketek, urtebete baino gehiago luzatu dute gaixoen batez besteko biziraupena [1].

Hala ere, kimioterapiak bere desabantailak ere baditu. Agente kimioterapikoek ezaugarri farmako-kinetiko ezegokiak dituzte (odol-zirkulaziotik oso azkar kanporatzen dira eta organo osasuntsuetan pilatuta kalteak eragiten dituzte); gainera, gorputz-banaketa murriztua izateagatik, tumoreetan barneratzeko eragozpenak izaten dituzte.

Arlo honetan badu ekarpen bat nanomedikuntzak, hau da, medikuntzako nanoteknologiak. Kimioterapikoek eragiten dituzten arazoak konpondu nahian, medikuntzan nanoteknologia erabiltzen hasi dira bere abantailengatik. Nanogarraiatzaileak farmako baten garraioa ahalbideratzen duten materialez osatuta dauden nanosistemak dira; normalean biomateriak izaten dira material horiek [2,3].

Nanogarraiatzaileek tumoreetan farmakoen sarrera handiagotzen dute, farmakoen barreiadura hesi hematoentzefalikotik (HHE) zehar handitu dezakete eta bukatzeko, farmakoaren askapena baimendu dezakete. Abantaila hauengatik, buruko minbizien tratamenduan, nanogarraiatzaileen erabilera lantzen hasi dira.

Nanogarraiatzaileak, garunean zuzenean eman daitezke administrazio lokal baten bidez, eta horrela efektua nahi den lekuan lortzen da. Beste aukera bat da nanogarraiatzaile zuzenduen administrazio sistemikoa, ikertzailentzat erronka bilakatu dena. Nanopartikula hauek HHEa zeharkatzeko gai dira eta era berean minbizi-zeluletan espezifikoki efektua luzaro eragiteko gai dira; horrela, erantzun klinikoa asko hobetzen da [4-5].

Lan honetan, garun-minbizien tratamenduan HHEak eragiten dituen eragozpenak eta nanoteknologiak farmakoen administrazio lokalean edo administrazio sistemikoan dituen aplikazioak azalduko dira.

2. NANOTEKNOLOGIAN OINARRITUTAKO MEDIKAMENTUEN GARRAIO SISTEMAK

Sistema asko erabili dira nanogarraiatzaile bezala, farmakoaren degradazioa eta efektu terapeutikoaren galera eragozteko helburu harturik. Hauen

artean, aurki ditzakegu nanopartikula polimeriko (10-1000 nm) eta lipidoak, liposomak (50-300 nm), niosomak, mizelak (20-200 nm) eta dendrimeroak.

Nanopartikula polimerikoen artean (1A irudia), antolaketa moduaren arabera nanokapsula eta nanoesferak bereiz daitezke. Lehenengoak nukleo urtsu edo oliotsu batez osaturik daude eta polimero sintetiko edo natural batez inguratirik; bigarren motakoak matrize polimeriko batez osatuta daude. Abantaila nabarmenak dira farmakoaren babesa eta askapen jarraitua egiteko duen aukera. Askapena egun batzuetatik hilabete batzuetara doi daiteke.

Nanopartikula lipidikoek (1B irudia), aurrekoek baino toxikotasun txikiagoa dute eta hiru mota bereiz daitezke nagusiki haien artean: nanopartikula lipido solidoak (SLN, *solid lipid based nanocarriers*), nanokapsula lipidikoak (LNC, *lipid nanocapsules*) eta nanostrukturaturako garraiatzaile lipidikoak (NLC, *nanostructured lipid carriers*).

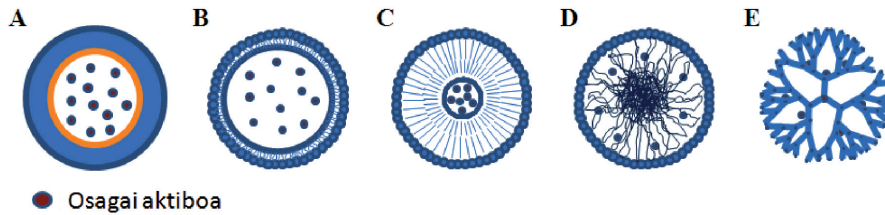
SLNek tentsioaktiboz egonkortutako matrize lipidiko solido bat dute, LNCak tentsioaktibo lipofilo eta hidrofilo inguratutako nukleo lipidiko batez osaturik daude eta NLCEk ak amaitzeko, lipido solido eta likidoz osatutako matrize amorfo dat dute.

Liposomak (1C irudia), bi geruza fosfolipidiko osaturik dauden sistema besikularrak dira eta toxikotasun gabeko sistema bezala definitu dira, biodegradagarri eta biobateragarri diren lipidoen sistema bezala. Nukleo urtsu batez osaturik daude, molekula hidrofiliako kapsularatzeko egokia dena. Era berean, beren geruza lipidikoari esker baimentzen dute molekula lipofiliako kapsularatzea. Hala ere, egonkortasun arazoak dituzte eta askotan ez da lortzen farmakoaren askapen iraunkorrik.

Niosomak (1C irudia), tentsioaktibo ezionikoz osatutako sistema bikapa besikularrak dira eta egituraren aldetik, liposomen antzerakoak dira. Baina egonkortasun handiagoa dute eta beraien ekoizpena merkeagoa da, liposomen ordezkari aukera ona izanik. Aipagarria da farmako hidrofilo eta lipofiloak batera barneratzeko duten gaitasuna [6].

Mizelak (1D irudia) soluzio urtsuetan kopolimero anfifilikoen automuntaketaz osaturiko nanoegitura esferikoak dira. Bere nukleoa polimero hidrofobikoz osaturik dago eta kanpoko mintza polimero hidrofilikoz osatuta da.

Azkenik, dendrimeroak ditugu (1E irudia). Hauek, polimeroz osaturiko nukleoa dute, talde funtzional edo ligando desberdinez osaturik daude eta kanporantz bideratutako nukleoko adarkadura polimerikoak dituzte. Hauen gainazaleko egitura kimikoengatik, beste nanopartikulen gainazalekin eraldatzeko aukera asko dituzte eta dendrimero/nanopartikula hibridoak osatzeko. Bera da erabilera gehien izan dezakeen nanogarraiatazailea.



Iturria: Taula hau [48] artikulutik erreproduzitu da ELSEVIER editorialaren baimenarekin.

1. irudia. Nanogarraiatzaile motak. (A) Nanopartikula polimerikoak; (B) Nanopartikula lipidikoak; (C) Sistema besikularrak: Liposomak eta Niosomak; (D) Mizelak; (E) Dendrimerok.

3. NANOTERAPIA BIDEZKO GARUN-MINBIZIAREN TRATAMENDU LOKALA

Garun-minbizia duten gaixoen pronostiko klinikoa txarra da, baina tumore onbera edo gaiztoa den, garunaren zein zonaldean dagoen, diagnostikoaren unea, tumore motaren eta beste faktore askoren arabera aldatu daiteke. Adibidez, Glioblastoma Multiforrea, oso minbizi gaiztoa da eta diagnostikatu ondorengo gaixoen batez besteko bizi-iraupena 12 hilabetekoa da, baina gaixoen 3-5% hiru urte baino gehiago bizitzen dira [7].

Pronostikoa hobetzeko, ikerkuntzan ahalegin handia egiten ari dira tratamendu lokalaren arloan. Tratamendu honen bidez, handitu egin nahi dute tumorean osagai aktiboak duen kontzentrazioa eta jaitsi egin nahi dituzte eragin kaltegarri sistemikoak. Hau lortzeko hainbat administrazio-sistema inbasibo daude: bentríkulu barnekoak, parenkima edo teka barnekoak, presio positiboko injekzio jarraituak bezala ezagutuak (CED, *convection-enhanced delivery*) eta inplante lokaleko sistemak. Administrazio-sistema hauek guztiek, helburu nagusi modura hartu dute terapiarako konposatuen bioerabilgaritasuna asko hobetzea.

3.1. Buru barneko injekzio zuzenen aplikazioak

Garun-tumorearen erauzketa egin ondorengo farmakoen buru barneko injekzioak ez du arrakasta handirik lortzen, farmako askoren difusio konstantea mugatua dela eta [8]. Eragozpen hau gaingintzeko, nanoteknologiak eskaintzen dituen estrategia batzuk erabili izan dira, ferrozenil difenol konposatua duten nanokapsula lipidikoen kasua adibide. Mesenkimako zelula amek (*MSC, mesenchymal stem cells*) minbizi-zeluletara migratzeko gaitasuna dute eta glioma moduko animalari ereduetan, ferrozenil difenol konposatua duten nanokapsula lipidikoak zeluletan barneratuta implantatu dira.

Nanokapsulak askatzen dituzten MSCak administratuta tumorearen bolu-
mena era nabarmenean txikitu da [9].

Nanopartikula magnetikoen beste erabilera bat da nanogarraiatzaileak
tumoreetara zuzentzea. Cheon J.-ren taldeak garatu berri duen tratamen-
duan nanopartikula magnetikoen erabileraren bitartez erradiazio elektro-
magnetikoa bero bihurtzen dute, eta horrela zelula gaiztoak suntsitu egi-
ten dituzte. Tumorean nanopartikulen injekzio zuzenak egin eta gero eremu
elektromagnetikoaren ezartzeak, minbizi-zelulen suntsiketa selektiboa era-
giten du [10].

3.2. Buru barneko infusioaren aplikazioak

Teknika honetan, farmakoa presiopean ponpatzen da, buruan egindako
trepanazio bat egin ondoren [11-14]. Teknika hau liposomak, mizelak, na-
nopartikulak edo dendrimeroak bezalako nanogarraiatzaileekin erabil dai-
teke [3]. Tamaina, gainazaleko karga eta estaldura dira teknikan eragin de-
zaketen nanogarraiatzaileen parametro kritikoenak.

Liposomak CED teknikarekin administratzen direnean, tumoreetako
eta ondoko ehunetako minbizi-zeluletan modu zabalago eta homogenea-
goan banatzen dira [15]. Adibidez, topotekan garraiatzen duten liposomak
administratuz, farmakoaren erdibizitza 15 aldiz luzatzen da, eta horrela
minbiziaren hazkuntza galarazi eta batzuetan ezabatu egiten da [16]. Gai-
nera, hainbat formulaziotako liposomak batera administra daitezke, ekintza
mekanismo desberdinak bateratuz eta efikazia antineoplasikoa hobetuz.

Ferrozenil difenola duten nanokapsula lipidikoen administrazioak,
emaitza itxaropentsuak lortu ditu CED teknikarekin eta erradioterapiaren
kombinaketekin, *in vivo* entseuetan. Kasu honetan, erradiaziopean ger-
tatzen den ferrozenil konposatuaren sentsibilizazioak, *in vivo*an efektu si-
nergikoa erakutsi du. Efektu honen mekanismoa hau izango litzake: erra-
diazioak ura hidrolizatu eta erradikal libreak sortuz, oxigenoaren (O_2)
presentzian hidrogeno peroxidoa (H_2O_2) ematen du. Hau molekula oso
oxidatzailea da eta elektro-transferentzia fenomenoaren ondorioz ferroz-
noa ferrozeniumera oxida dezake; honek beste prozesu batzuen ondorioz
metido kinona ematen du. Kinona oso zیتotoxikoa den alkilatzailea da eta
glutathion (GSH), proteina eta DNAarekin erreakzionatuta, zelulen heriotza
eragiten du [17].

Tratamendu lokal hauek aplikatzeko, gaixoa ospitaleratu egin behar
da. Izan ere, hainbat sistemaren edo kateter baten ezarpenak anestesiarene
beharra du eta esperientzia handiko profesionalen begiradapean egin behar
da [18,19]. Gainera, tratamendu hauek arrisku nabariak dituzte: neurotoxi-
zitate lokala, buru-edema, infekzioak, likido zerebrospinalaren galera eta
minbizi ondoko kisteen sorrera eragin dezakete [20,21].

4. HESI HEMATOENTZEFALIKOA ZEHARKATZEKO ERRONKA

HHEa erdiragazkorra eta selektiboa da; odoletik Nerbio Sistema Zentralera (NSZ) molekula biologiko [22] eta substantzia askoren igarotzea ahalbidetzen du eta bestalde, NSZa eragile infekzioso eta toxikoetatik babesten du.

Hesi fisiko bat baino gehiago da. Odol-hodi hauetako endotelio-zelulak, entzima eta garraiatzaile espezifiko osaturik daude (P-glikoproteina, minbizi-zelulen mintzetan agertzen den garraiatzailea da eta farmakoen sarrera eragozten du, zelulei erresistentzia emanez), eta NSZean farmakoen sarrera asko mugatzen dute [23-24]. Nanomedikuntzan, nano eskalako sistema desberdinak ikertzen ari dira, hesi honen zeharreko molekula terapeutikoen garraioa handitu nahian. [25,26].

Nanoteknologiak garun-minbizien tratamendu lokalak hobetuz, farmakoen erdibizitza handitu dezake, farmakoen askapen jarraitua eraginez edo garraio sistema bezala jokatuz.

Bestalde sistemikoki administratutako sistema nanoteknologikoak, minbizi-zeluletara, minbizi inguruko odol-hodietara edo HHE zuzentzeko eraldatuak gerta daitezke eta honela minbizi-zeluletara iristen den farmako kantitatea handitu egiten da [2]. Adibideak, D-glukosaminaz eraldatutako dendrimeroak edo gainazalean transferrina duten poli-amido-aminazko (PAMAM) dendrimeroak izango lirateke. Lehenengoak metotrexatoa garraiatzen du eta honen kontzentrazio buru mailan hiru aldiz (3x) handitzeko gai izan da [27]. Bigarrenak ordea, doxorubizina garraiatzen du, HHE zeharkatzeko gai da eta minbizi-zeluletara iristen da [28].

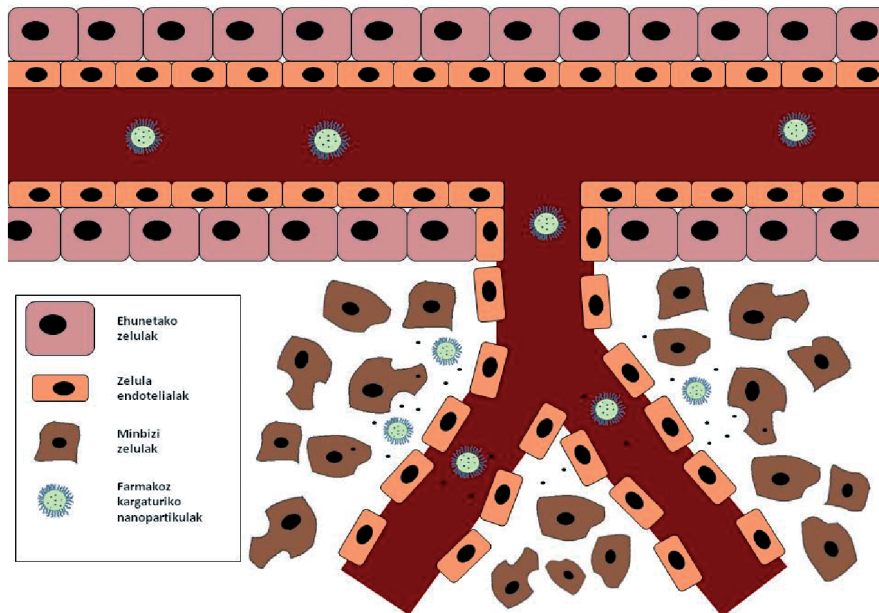
Azken batean, tratamendu hauen helburua dosiak handitu gabe tumorearen inguruan farmakoen kontzentrazioa handitzea da, eta horrela eragin desiragaitzak murrizten dira.

5. GARUN-MINBIZIAREN TRATAMENDUA SISTEMIKOKI ADMINISTRITATUKO NANOTEKNOLOGIA BIDEZ

Minbizian erabiltzen diren kimioterapiko askok, baita glioman erabiltakoak ere, DNA zelularrean kalteak eragiten dituzte, minbizi eta zelula osasuntsuen artean bereizketarik egin gabe; horrela, eragin desiragaitz asko (beherakoak, okadak, ile erorketa, anemia, gaixotasun kardiakoak...) gertatzen dira. Aurretik esan bezala, farmako hauek garunera iristeko zailtasunak dituzte eta tumoreak erresistentzia garatzen dutenean efikazia galtzen dute. Honengatik sistemikoki nanogarriatzaileak administratzeak bere garrantzia eta erabilera izan dezake, farmakoak degradaziotik eta efikazia galtzetik babesten dituztelako.

Testuinguru honetan, nanogarraitzaileen aukeraketa oso garrantzitsua da. Ezaugarri batzuen arabera egin beharko da, beti ere nanogarraitzaileak biobateragarriak (biodegradagarriak edo ez) izanik. Oso kontuan hartzeko ezaugarriak dira farmakoak era eraginkorrean barneratzea eta modu egonkorrean askatzea.

Nanogarraitzaileak sistemikoki administratzen direnean ehun neoplasikoetara iristeko bi efektuetan oinarritu daiteke: **itu pasiboa eta itu aktiboa**. Alde batetik nanogarraitzaile asko, konposatu terapeutikoen kontzentrazioa handitzeko tumoreetan, **handitutako erretentzio eta iragazkortasun efektuan** (*enhanced permeability and retention effect (EPR)*) oinarritzen dira [29,30]. Efektu hau **itu pasibo** bezala ezagutzen da eta ehun osasuntsuetan pilatu ordez minbizi-ehunetan pilatzen diren tamaina ezberdinetako makromolekula batzuen bereizgarria den ezaugarria da. Minbiziko odol-hodien anormaltasunengatik gertatzen da. Minbizi-ehunak gainbaskularizatuak daude, odol-hodiek egitura arraroak osatzen dituzte, normalean baino fenestratuagoak (odol-hodien endotelio-zelulak kohesio txikiagoa dute) daude eta gainera drainatze linfatikoa falta da. Honek guztiak, makromolekulen iragazkortasuna odol-hodien zehar handitu eta hauen eliminazioa gutxitzen du. Garun minbizietan handituta dago konposatuen barreiadura HHEan zehar. (**2. irudia**)



2. irudia. Handitutako erretentzio eta iragazkortasun efektuaren irudikapen eskematikoa.

EPR efektuan oinarrituz, polietilenglikol (PEG) edo PEG-poli-amino konjugatu azidoekin estalitako estruktura hibridoa duten nanokapsula lipidikoak (nanokapsula polimerikoen eta liposomen artekoak) garatu izan dira, eta horrela erdibizitza biologikoa gorputzean luzatzea lortu da. Hala ere klinikan EPR sistema hauen erabilera laburra izan da, gaixoen batez besteko biziraupena handitu ez delako [31,32].

Bestalde, zuzendutako nanogarraiatzaile-formulazioak, **itu aktibo** deiturikoak, garun-minbizien tratamenduan eraginkortasun handiagoko aukera berriak eskaintzen dituzte. Funtzionalizazioa deituriko prozesuan, farmakoz kargaturik dauden nanogarraiatzaileen gainazala, konposatu desberdinekin (antigorputz, peptido... desberdinak izan daitezkeenak) inguratzen da [33]. Gainazalean kokatutako molekulak, helburu terapeutikoko lekuan, egitura desberdinak ezagutzeko gai dira (minbizi-zelulak gainadierazita dituzten egiturak adibide). Honek abantaila teorikoak ditu: batetik, tumore inguruan nanogarraiatzaileak pilatu eta farmakoen bioerabilgarritasuna handitzea (HHE zeharkatzen duen eta minbizi zelulara heltzen den farmako kantitatea handitzea); bestetik, beste organo eta ehunetan farmakoen pilaketa galaraztea; eta aurrekoen ondorioz efektu desiragaitzak gutxitzea.

Garun minbizi-zelulen gainazalean dauden egitura desberdinak ezagutzeko gai diren nanosistemen garapenean, ikerkuntza-talde asko lanean ari dira. Adibidez, EGFR (*epidermiseko hazkuntza faktorearen hartzaile*) gainadierazita duten tumoreetan, nanogarraiatzaile zuzenduekin tratamendua klinikoa ebaluatzen ari dira. Nanogarraiatzaileak, EG α 1 fragmentarekin eraldatuak izan diren mizela polimerikoak dira eta doxorubizina kargatuta daude. Hauek funtzionalizatu gabeko mizela polimerikoekin konparatuz, tumorearen hazkuntzaren inhibizio handiagoa erakutsi dute eta *in vivo* entsegetan erabilitako animalien batez besteko biziraupena luzatu dute. Efektu hau, endosoma eta lisosometan gertatzen den farmako-pilaketa handiago batekin uztartu da [34,35].

Beste adibide bat da GFAP (*proteina gliofibrilar azidoa*) eta 43. konexina ezagutzen duen antigorputz monoklonalak dituzten liposomena. Nanosistema honek, konposatu terapeutiko edo diagnostikoa tumore inguruko alde peritumoralera garraiatzen du, eta garezur barneko glioman efektu terapeutikoak azaldu ditu [36].

Odol-hodietara zuzendutako nanopartikula funtzionalizatuak ere garatu dira. Adibidez, garun-endotelioan gairespresatua dagoen nikotina azetilkolina hartzaileari (nAch) afinitate handiz lotzen den peptidoarekin (CDX). Era berean, garun-minbizia duten saguekin egindako *in vivo* entsegetan, paklitaxelez kargaturiko CDX-PEG-PLA (azido poli laktido) mizelak erabili dira eta saguen biziraupena nabarmen handitu dira [37].

Bestalde, gaitasun bikoitza duten nanogarraiatzaileak ere baditugu. Nanogarraiatzaile hauek minbizi-zeluletan eta inguruko odol hodietan espre-

satuta dauden proteinak ezagutzeko gai dira, eta horregatik ikerlariek geroz eta interes handiagoa dute era honetako sistemetan.

Zuzendutako nanogarraiatzaileak erabiltzeko, glioma-zeluletan eta buruko baskulaturan dauden integrina hartzaileak diana interesgarri dira. Arginina-glizina-azido aspartiko-D-tirosina-lisina ziklikoa c(RGDyK), integrinarekin lotzen den (ligando) peptido esentzial bat da [38-40]. Horregatik peptido hau, glioblastoma intrakranealean bi helbururekin erabili da: batetik, polietilenimida (PEI) bektore ez-biralekin garraiatutako geneen askapena handitzeko; eta bestetik, paklitaxelez kargatutako PEG-azido polilaktikozko mizelen eraginkortasuna handitzeko [41]. Baita, RGD-PEIren koadminsitrazioak nekrosi faktoreari lotutako apoptosis induzitzen duen ligandoa (TRAIL) edukita eta paklitaxelez kargatua dauden CDX mizelekin egin da. Koadminsitrazio honek TRAIL genearen transfekzioaren eta paklitaxelaren tumore inhibizioaren efikazia handitu du, eta garun-tumorea duten animalari erduetan biziraupena luzatu da horrela.

Beste estrategia bat da **estrategia bikoitza** edo **kaskada garraioa** bezala ezagutzen dena. Kasu honetan, nanogarraiatzaileak HHEan eta tumorean, bietan, gainespresatzen den proteina bat ezagutzeko diseinatzen dira.

Transferrinaren (Tf) hartzailea HHEan eta minbizi-zeluletan gainespresatua dago. Ondorioz, nanogarraiatzaileei Tf-ren ligandoa txertatuta transzitosia hobetzen da eta garuneko tumoreen tratamendu eraginkorragoa lortu daiteke. Horren adibide bat dira plaklitaxelez kargaturiko mizelak. Mizelak poli(ϵ -kaprolaktonaz)(PCL-z) polimerizatuak eta Tf-poli (etiletileno fosfatoz) (PEEP-z) eraldatuak izan ondoren, tumorearen tamaina murrizketa esanguratsuak ikusi dira eta ondorioz saguen biziraupena luzatu da. Efektu hau, alde batetik gutxienez, mizela eraldatuen garun-barneratzearen handiagotzearengatik dela uste da [42].

Beste aukera bat da Tf-arekin eraldatuak izan diren nanogarraiatzaileen eta manosa analogoen konbinaketa. Hor, manosak GLUT-1 (glukosa garraiatzaile 1) garraiatzaileekin duen elkarrekintzaren ondorio bezala, nanogarraiatzaileen askapena HHEa zehar handitu zuen [43] (**1. Taula**).

Azkenik, terapia magnetikoaren erabilera da beste estrategia bat. Terapia honetan, Fe_3O_4 -z osatutako nukleoa duten eta gainazal polimeriko hidrofila duten sistemek, kanpotik ezarritako eremu magnetiko bat erabilia, kimioterapikoak tumoretarantz zuzentzea ahalbidetzen dute [44]. Hau lortzeko sistema konplexuak diseinatu dira.

Alde batetik, epidoxorubizina PLGA (*azido poli(lactiko-ko-glikoliko)*) magnetikoz osatutako nukleo batean kapsularatu da; kapsula kanpotik ezarritako eremu magnetiko bati erantzuteko gai da. Geneen askapen sistema bezala, nukleo magnetikoaren gaintetik RGD edo PEG molekula desber-

dinez funtzionalizatu dagoen gainazal lipidiko polimerikoa diseinatu da. Sistema honek nanogarraiatzaileen erdibizitza eta minbizi-zelulekiko afinitatea handitu du [45].

Nanosistema hauek guztiak, tumoreetan gehiago pilatzen direnez, erresonantzia magnetikoaren bidez detekta daitezke. Honen ondorioz, diagnostiko sistema bezala erabiltzen hasi dira [46].

Nanogarraiatzailea	Ligandoa	Diana	Farmakoa	Bibliografia
Minbizi zelulak diana				
Mizela polimerikoak	EG α 1 nanogorputzak	EGF hartzaileak	Doxوروبизина	35
Liposomak	Antigorputzak	GFAP + konexina 43	Fluoreszentea (Dil C18) eta paramagnetikoa den kontraste-molekula	36
Odol hodiak diana				
Mizelak	CDX peptidoa	Nikotina azetilkolina hartzaileak	Paklitaxel	37
Tumore-baskulturara zuzenketa duala				
PLA mizelak	cRGDyK peptidoa	Integrina hartzaileak	Paklitaxel	41
PLA mizelak + PEI nanopartikula ez biralak	CDX + RGD peptidoak	nAch + integrina hartzaileak	Paklitaxel + TRAIL genea	38
(HHE + minbizi zelula) Zuzenketa duala				
PEEP-PCL mizelak	Transferrina (Tf)	Transferrinaren hartzaileak (Tfr)	Paklitaxel	42
DSPE liposomak	Manosa + transferrina (Tf)	GLUT1 + transferrina hartzaileak (Tfr)	Daunorubizina	43

6. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA

Kimioterapikoek garunera iristeko eta beharrezko kontzentrazioak lortzeko eragozpen asko dituzte. Sistemikoki administraturiko farmakoak immunitate-sistemaren zelulek harrapatzen dituzte eta HHE zeharkatzeko

eragozpen handiak izaten dituzte gainera. Nanoteknologiak, nanosistemen garapenaren ondorioz, arazo hauek konpontzeko aukera ematen du. Kimio-terapikoen bioerabilgarritasuna hobetzen du, eren eta nanogarraiatazailletan kapsularatu ondoren, tumoreetara iristen den farmako kantitatea eta hauen erdibizitza handitzen baitu.

Hala ere, ikertzeko asko dago oraindik. Nanosistemen zelula-mintz arteko garraio-mekanismoak eta tratamenduen segurtasuna, epe luzera begira, ez daude ondo aztertuak. Gorputzean funtzionalizatutako nanogarraiatazailleen inguruan adsorbitzen diren biomolekulek biokorua izeneko egitura bat osatzen dute. Hau ikertu beharko litzake, adsorbitzen diren biomolekulek, nanogarraiatazailleen hartzaille espezifikoekiko afinitatea alda dezaketelako, ondorioz bioerabilgarritasuna aldatuz eta terapiaren eraginkortasuna gutxitu daitekeelako [47].

Horregatik, nanogarraiatazailleak, garun-minbiziaren tratamenduan, garapenean dagoen alternatiba itxaropentsu bat da, baina terapia klinikokoan normaltzat hartzeko, oraindik arlo asko garatu eta aztertu behar dira.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] CLARKE J, BUTOWSKI N eta CHANG S. 2010. «Recent advances in therapy for glioblastoma». *Archives of Neurology* 67, 279-283.
- [2] GOTTESMAN MM. 2002. «Mechanisms of cancer drug resistance». *Annual Review of Medicine* 53, 615-627.
- [3] ALLARD E, PASSIRANI C eta BENOIT JP. 2009. «Convection-enhanced delivery of nanocarriers for the treatment of brain tumors». *Biomaterials* 30, 2302-2018.
- [4] EWEND MG, BREM S, GILBERT M, GOODKIN R, PENAR PL, VARIA M, CUSH S eta CAREY LA. 2007. «Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control». *Clinical Cancer Research* 13, 3637-3641.
- [5] BARR JG eta GRUNDY PL. 2012. «The effects of the NICE Technology Appraisal 121 (Gliadel and temozolomide) on survival in high-grade glioma». *British Journal of Neurosurgery* 26, 818-822.
- [6] RAJERA R, NAGPAL K, SINGH SK eta MISHRA DN. 2011. «Niosomes: a controlled and novel drug delivery system». *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 34, 945-953
- [7] KREX D, KLINK B, HARTMANN C, VON DEIMLING A, PIETSCH T, SIMON M, SABEL M, STEINBACH JP, HEESE O, REIFENBERGER G, WELLER M eta SCHACKERT G. 2007. «Long-term survival with glioblastoma multiforme». *Brain* 130, 2596-2606.

- [8] HASSENBUSCH SJ, NARDONE EM, LEVIN VA, LEEDS N eta PIETRONIGRO D. 2003. «Stereotactic injection of DTI-015 into recurrent malignant gliomas: phase I/II trial». *Neoplasia* 5, 9-16.
- [9] ROGER M, CLAVREUL A, HUYNH NT, PASSIRANI C, SCHILLER P, VESSIERES A, MONTERO-MENEI C eta MENEI P. 2012. «Ferrociphenol lipid nanocapsule delivery by mesenchymal stromal cells in brain tumor therapy». *International Journal of Pharmaceutics* 423, 63-68.
- [10] LEE JH, JANG JT, CHOI JS, MOON SH, NOH SH, KIM JW, KIM IS, PARK KI eta CHEON J. 2011. «Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction». *Nature Nanotechnology* 6, 418-422.
- [11] ASTARY GW, KANTOROVICH S, CARNEY PR, MARECI TH eta SARN-TINORANONT M. 2010. «Regional convection-enhanced delivery of gadolinium-labeled albumin in the rat hippocampus in vivo». *Journal of Neuroscience Methods* 187, 129-137.
- [12] CUNNINGHAM J, PIVIROTTO P, BRINGAS J, SUZUKI B, VIJAY S, SANFTNER L, KITAMURA M, CHAN C eta BANKIEWICZ KS. 2008. «Biodistribution of adeno-associated virus type-2 in nonhuman primates after convection-enhanced delivery to brain». *Molecular Therapy*. 16, 1267-1275.
- [13] LIDAR Z, MARDOR Y, JONAS T, PFEFFER R, FAIBEL M, NASS D, HADANI M eta RAM Z.. 2004. «Convection-enhanced delivery of paclitaxel for the treatment of recurrent malignant glioma: a phase I/II clinical study». *Journal of Neurosurgery* 100, 472-479.
- [14] LASKE DW, YOULE RJ eta OLDFIELD EH. 1997. «Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors». *Nature Medicine* 3, 1362-1368.
- [15] PARK JW, HONG K, KIRPOTIN DB, MEYER O, PAPAHDJOPOULOS D, eta BENZ CC. 1997.«Anti-HER2 immunoliposomes for targeted therapy of human tumors». *Cancer Letters* 118, 153-160.
- [16] SAITO R, KRAUZE MT, NOBLE CO, DRUMMOND DC, KIRPOTIN DB, BERGER MS, PARK JW, BANKIEWICZ KS. 2006. «Convection-enhanced delivery of Ls-TPT enables an effective, continuous, low-dose chemotherapy against malignant glioma xenograft model». *Neuro-Oncology* 8, 205-214.
- [17] ALLARD E, JARNET D, VESSIERES A, VINCHON-PETIT S, JAOUEN G, BENOIT JP eta PASSIRANI C. 2010. «Local delivery of ferrociphenol lipid nanocapsules followed by external radiotherapy as a synergistic treatment against intracranial 9L glioma xenograft». *Pharmaceutical Research* 27, 56-64.
- [18] SAMPSON JH, ARCHER G, PEDAIN C, WEMBACHER-SCHRODER E, WESTPHAL M, KUNWAR S, VOGELBAUM MA, COAN A, HERNDON JE, RAGHAVAN R, BRADY ML, REARDON DA, FRIEDMAN AH, FRIEDMAN HS, RODRÍGUEZ-PONCE MI, CHANG SM, MITTERMEYER S, CROTEAU D eta PURI RK. 2010. «Poor drug distribution as a possible explanation for the results of the PRECISE trial». *Journal of Neurosurgery* 113, 301-309.

- [19] ALAM MI, BEG S, SAMAD A, BABOOTA S, KOHLI K, ALI J, AHUJA A eta AKBAR M. 2010. «Strategy for effective brain drug delivery». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 40, 385-403.
- [20] ENGELHARD HH. 2000. «The role of interstitial BCNU chemotherapy in the treatment of malignant glioma». *Surgical Neurology* 53, 458-464.
- [21] WEBER EL eta GOEBEL EA. 2005. «Cerebral edema associated with Gliadel wafers: two case studies». *Neuro-Oncology* 7, 84-89.
- [22] BERNACKI J, DOBROWOLSKA A, NIERWINSKA K eta MALECKI A. 2008. «Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier». *Pharmacological Reports* 60, 600-622.
- [23] SURA P, SURA R, ENAYETALLAH AE eta GRANT DF. 2008. «Distribution and expression of soluble epoxide hydrolase in human brain». *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 56, 551-559.
- [24] PARDRIDGE WM. 2007. «Blood-brain barrier delivery». *Drug Discovery Today* 12,54-61.
- [25] NICHOLS JW eta BAE YH. 2012. «Odyssey of a cancer nanoparticle: from injection site to site of action». *Nano Today* 7, 606-618.
- [26] FERRARI M. «Cancer nanotechnology: opportunities and challenges». 2005. *Nature Reviews Cancer*. 5, 161-171.
- [27] DHANIKULA RS, ARGAW A, BOUCHARD JF eta HILDGEN P. 2008. «Methotrexate loaded poly-ether-copolyester dendrimers for the treatment of gliomas: enhanced efficacy and intratumoral transport capability». *Molecular Pharmaceutics* 5, 105-116.
- [28] LI Y, HE H, JIA X, LU WL, LOU J eta WEI Y. 2012. «A dual-targeting nanocarrier based on poly(amidoamine) dendrimers conjugated with transferrin and tamoxifen for treating brain gliomas». *Biomaterials* 33, 3899-3908.
- [29] MAEDA H. 2012. «Macromolecular therapeutics in cancer treatment: the EPR effect and beyond». *Journal of Control Release* 164, 138-144.
- [30] GREISH K. 2010. «Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug ». *Methods in molecular biology* 624, 25-37.
- [31] BASILE L, PASSIRANI C, HUYNH NT, BÉJAUD J, BENOIT JP, PUGLISI G eta PIGNATELLO R. 2012. «Serum-stable, long-circulating paclitaxel-loaded colloidal carriers decorated with a new amphiphilic PEG derivative». *International Journal of Pharmaceutics* 426, 231-238
- [32] LAMMERS T, KIESSLING F, HENNINK WE eta STORM G. 2012. «Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress». *Journal of Control Release* 161, 175-187.
- [33] LAMMERS T, HENNINK WE eta STORM G. 2008. «Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice». *British Journal of Cancer*. 99, 392-397.
- [34] JARACZ S, CHEN J, KUZNETSOVA LV eta OJIMA I. 2005. «Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13, 5043-5054.

- [35] TALELLI M, OLIVEIRA S, RIJCKEN CJ, PIETERS EH, ETRYCH T, ULBRICH K, VAN NOSTRUM RC, STORM G eta HENNINK WE, LAMMERS T. 2013. «Intrinsically active nanobody-modified polymeric micelles for tumor-targeted combination therapy». *Biomaterials* 34, 1255-1260.
- [36] CHEKHONIN VP, BAKLAUSHEV VP, YUSUBALIEVA GM, BELORUSOVA AE, GULYAEV MV, TSITRIN EB, GRINENKO NF, GURINA OI eta PIROGOV YA. 2012. «Targeted delivery of liposomal nanocontainers to the peritumoral zone of glioma by means of monoclonal antibodies against GFAP and the extracellular loop of Cx43». *Nanomedicine* 8, 63-70.
- [37] ZHAN C, LI B, HU L, WEI X, FENG L, FU W, ET AL. 2011. «Micelle-based brain-targeted drug delivery enabled by a nicotine acetylcholine receptor ligand». *Angewandte Chemie International Edition* 50, 5482-5485.
- [38] ZHAN C, WEI X, QIAN J, FENG L, ZHU J eta LU W. 2012. «Co-delivery of TRAIL gene enhances the anti-glioblastoma effect of paclitaxel in vitro and in vivo». *Journal of Control Release*. 160, 630-636.
- [39] CHEN X, PARK R, SHAHINIAN AH, TOHME M, KHANKALDYAN V, BOZORGZADEH MH, BADING JR, MOATS R, LAUG WE eta CONTI PS. 2004. «¹⁸F-labeled RGD peptide: initial evaluation for imaging brain tumor angiogenesis». *Nuclear Medicine and Biology* 31, 179-189.
- [40] BELLO L, FRANCOLINI M, MARTHYN P, ZHANG J, CARROLL RS, NIKAS DC, STRASSER JF, VILLANI R, CHERESH DA eta BLACK PM.. 2001. «Alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrin expression in glioma periphery». *Neurosurgery* 49, 380-389.
- [41] ZHAN C, GU B, XIE C, LI J, LIU Y eta LU W. 2010. «Cyclic RGD conjugated poly(ethylene glycol)-co-poly(lactic acid) micelle enhances paclitaxel anti-glioblastoma effect». *Journal of Control Release* 143, 136-142.
- [42] ZHANG P, HU L, YIN Q, ZHANG Z, FENG L eta LI Y. 2012. «Transferrin-conjugated polyphosphoester hybrid micelle loading paclitaxel for brain-targeting delivery: synthesis, preparation and in vivo evaluation». *Journal of Control Release* 159, 429-434.
- [43] YING X, WEN H, LU WL, DU J, GUO J, TIAN W, MEN Y, ZHANG Y, LI RJ, YANG TY, SHANG DW, LOU JN, ZHANG LR ETA ZHANG Q. 2010. «Dual-targeting daunorubicin liposomes improve the therapeutic efficacy of brain glioma in animals ». *Journal of Control Release* 141, 183-192.
- [44] CHERTOK B, DAVID AE eta YANG VC. 2011. «Brain tumor targeting of magnetic nanoparticles for potential drug delivery: effect of administration route and magnetic field topography». *Journal of Control Release* 155, 393-399.
- [45] WANG H, SU W, WANG S, WANG X, LIAO Z, KANG C, HAN L, CHANG J, WANG G eta PU P. 2012. «Smart multifunctional core-shell nanospheres with drug and gene co-loaded for enhancing the therapeutic effect in a rat intracranial tumor model». *Nanoscale* 4, 6501-6508.
- [46] WANKHEDE M, BOURAS A, KALUZOVA M eta HADJIPANAYIS CG. 2012. «Magnetic nanoparticles: an emerging technology for malignant brain

- tumor imaging and therapy». *Expert Review Clinical Pharmacology* 5, 173-186
- [47] MONOPOLI MP, ABERG C, SALVATI A eta DAWSON KA. 2012. «Bio-molecular coronas provide the biological identity of nanosized materials ». *Nature nanotechnology* 7, 779-789.
- [48] DEL BURGO LS, HERNÁNDEZ RM, ORIVE G eta PEDRAZ JL. 2013. «Nanotherapeutic approaches for brain cancer managment». *Nanomedicine* 13, 555-558.

