

Desarrollo de nanopartículas magnéticas para el tratamiento de tumores de mama resistentes a las terapias convencionales

Martínez Federico¹, Lorena Gomez¹, Torbidoni Vanesa¹

Instituto Argentino de Veterinaria, Ambiente y Salud (IAVAS)

Universidad Juan Agustín Maza (UMaza)

vtorbidoni@umaza.edu.ar

Introducción

- El cáncer de mama continúa siendo la principal causa de muerte relacionada al cáncer en mujeres a nivel mundial.
- Mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los efectos secundarios siguen siendo dos aspectos de intensa investigación en cáncer de mama.
- El uso de nanopartículas magnéticas (NPMs) surge a modo de complementar las terapias actuales.
 - Podrían ser utilizadas como agentes **sensibilizadores** en tumores resistentes a las terapias convencionales.
 - Podrían ser complementarias en las **inmunoterapias** *in vivo* o *ex vivo* potenciando su efectividad.

¿Por qué las NPMs?

- Las células generan radicales libres (ROS) por sus actividades metabólicas que normalmente son detoxificados para evitar la inducción de la muerte celular.
- Las NPMs por su composición, pueden estimular la formación de ROS que facilitarían la inducción de apoptosis en las células tumorales.
- Los macrófagos (MØ) asociados a los tumores cuando se diferencian a un fenotipo pro-inflamatorio, juegan un rol central en la eliminación de las células tumorales.
- Las NPMs podrían contribuir a la activación de macrófagos, favoreciendo su diferenciación a un fenotipo pro-inflamatorio, que facilite la eliminación de las células tumorales.

Objetivos

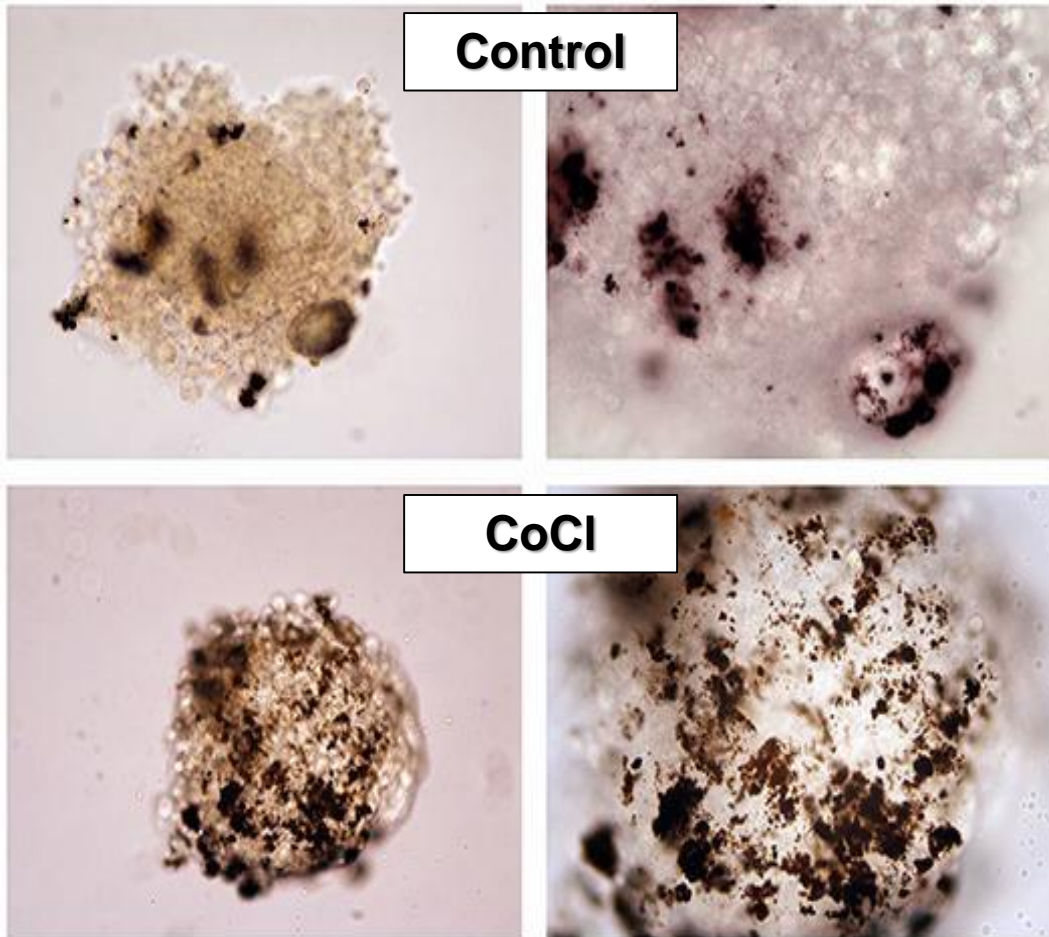
- Analizar el efecto del uso de NPMs, en combinación con drogas quimioterapéuticas, en cultivos tridimensionales, sobre la producción de ROS y la citotoxicidad.
- Analizar el infiltrado de MØ, sobre esferoides incubados con NPMs.
- Analizar el efecto del tratamiento de macrófagos (MØ) con NPMs, sobre su diferenciación a un fenotipo pro-inflamatorio (M1) e infiltrado de esferoides.
- Estudiar la separación magnética y el enriquecimiento de MØ de fenotipo M1 por medio de NPMs.

Materiales y Métodos

- Desarrollo de esferoides de líneas celulares de cáncer de mama (4T1, carcinoma de mama murino y MDA-MB-231, carcinoma de mama humano).
- Inducción de hipoxia mediante agregado de Cloruro de Cobalto (CoCl).
- Análisis de citotoxicidad por medio de curvas de dosis-respuesta de Doxorrubicina sola o en combinación con NPMs (cálculo de IC50, y del CI). Evaluación del tamaño de los esferoides y ensayo de fosfatasa ácida.
- Análisis de MØ de líneas J.774 o RAW 264.7 murinas o THP-1 humanas, incubados con NPMs en relación a su capacidad de migración e invasión de esferoides. Detección mediante anticuerpos específicos para MØ.
- Análisis de la expresión de interleukinas pro-inflamatorias en MØ incubados con NPMs.

RESULTADOS

Análisis del reconocimiento de los esferoides de cáncer de mama incubados con NPMs al ser expuestos a un cultivo de MØ, análisis de infiltración tumoral.



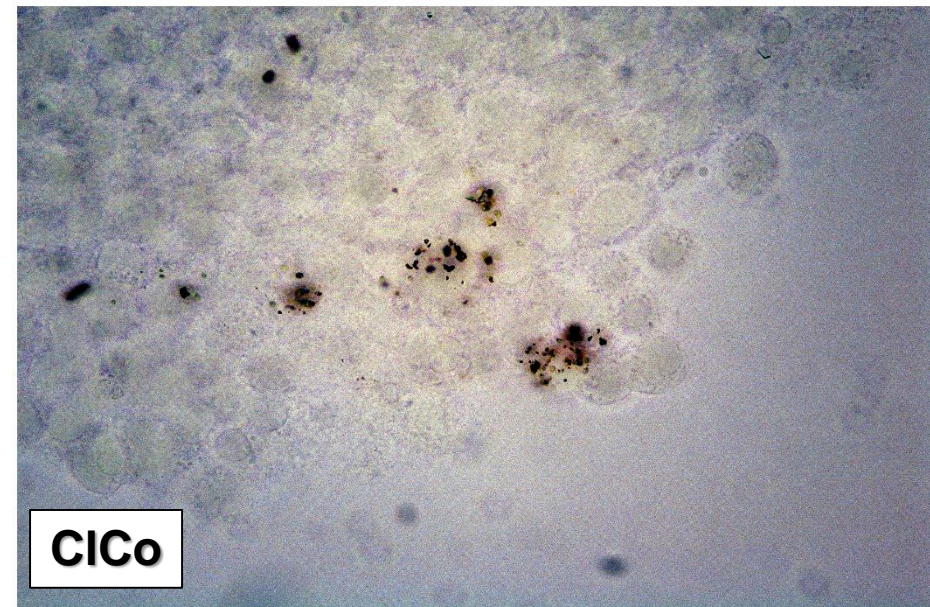
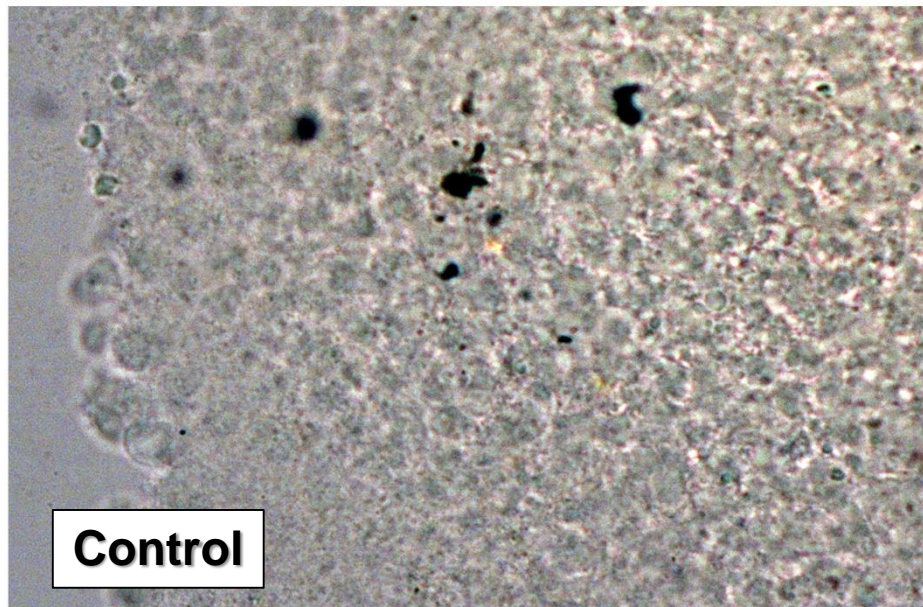
Fotos representativas de esferoides de células 4t1 de 7 días de crecimiento, incubados con NPMs durante 24hs.

Aunque no se realizó un análisis cuantitativo, los esferoides en hipoxia captarían mayores cantidades de NPMs.

No logramos observar la invasión por MØ por fallas con el anticuerpo.

RESULTADOS

Análisis del reconocimiento de los esferoides de cáncer de mama al ser expuestos a un cultivo de MØ incubados previamente con NPMs, análisis de infiltración tumoral.



Microfotografías representativas de esferoides de células, incubados con MØ, previamente tratados con NPMs. Observamos que los MØ con NPMs logran penetrar en los esferoides (flechas). Aunque no realizamos un análisis cuantitativo, no se aprecian diferencias entre los grupos de esferoides.

Resultados hasta el momento

- Logramos desarrollar los esferoides.
- Las NPMs son endocitadas por los esferoides y los MØ.
- Logramos observar los MØ con NPMs invadiendo los esferoides.

To be continued.....