

LA NANOFARMÀCIA I L'ACTIVITAT ANTICANCEROSA DE LA CÚRCUMA

LA NANOTECNOLOGIA PER TRACTAR EL CÀNCER DE MAMA

La cúrcuma, "curcumin" en anglès, és un compost fenolític que s'extreu de les arrels de *Curcuma longa*. Prové del Sud-Est Asiàtic i s'ha utilitzat històricament com a colorant i espècia, encara que també és present en la medicina tradicional índia, on és útil per les seves propietats antiinflamatòries, antioxidants i anticanceroses.^{[1][2]} Són aquestes qualitats úniques de la cúrcuma el motiu pel qual s'està estudiant a l'actualitat com a agent antitumoral natural i segur, ja que indueix l'apoptosis de les cèl·lules canceroses amb poc risc d'afectar les cèl·lules sanes..^{[1][2][3]}

No obstant, la seva baixa biodisponibilitat, insolubilitat en l'aigua i metabolisme ràpid són obstacles en el seu ús en la medicina moderna. La nanotecnologia és l'eina que ens pot permetre resoldre aquests problemes per poder aprofitar les propietats de la cúrcuma contra el càncer.^{[1][2]}

La nanotecnologia és l'estudi i fabricació d'estructures i dispositius en una dimensió nanomètrica, és a dir, de 10^{-9} metres. En aquesta escala els materials presenten unes propietats físiques, químiques i biològiques noves a les que ja coneixem, de manera que també adquireixen desconegudes i interessants aplicacions. La nanofarmàcia consisteix en l'aplicació d'aquesta nanotecnologia en la prevenció, en el diagnòstic i en el tractament de malalties i ferides, així com en la millora de la salut i del funcionament de l'organisme humà i d'altres éssers vius. En concret, es creu que aquesta tecnologia pot facilitar la investigació i millorar l'estudi d'imatges moleculars i la ràpida detecció, prevenció i tractament del càncer.^{[4][5]}

Quant a la investigació, la nanotecnologia ofereix una gran varietat d'eines per observar cèl·lules individuals i rastrejar el moviment d'aquestes en el seu entorn. En el cas de l'estudi molecular amb imatges i de tècniques analítiques i de detecció, s'espera que aquestes tècniques ens permetin analitzar teixits normals i patològics per identificar l'inici i el progrés dels casos de càncer, a la vegada que detectar nous marcadors biològics per aconseguir veure cèl·lules i molècules no detectables per mètodes convencionals.

En terapèutica, la nanotecnologia ens donaria la possibilitat de subministrar tant fàrmacs de baix pes molecular com de macromolècules, de manera localitzada o dirigida, fins al teixit que ens interessi, gràcies als nanocarriers, unes nanocàpsules que contenen l'agent terapèutic i el porten fins al lloc desitjat. La mida subcel·lular de les nanopartícules els permet penetrar els teixits a través de capil·lars molt fins i, per tant, ser capturades molt eficientment per les cèl·lules. A més, la possibilitat de modular les característiques dels polímers (mida, propietats superficials, etc) permetria controlar l'alliberació de l'agent terapèutic i, conseqüentment, aconseguir el nivell desitjat d'aquest, en el teixit escollit i en la duració adient per a l'òptima eficàcia terapèutica.

Una complicació de treballar amb nanopartícules és que, en ser hidrofòbiques, el cos les recull de la sang per portar-les al fetge i a la melsa. Això dificulta que aquestes nanopartícules arribin al teixit escollit i en la quantitat i duració que ens interessa.

La meta final de la nanofarmàcia és el desenvolupament de sistemes nano que ens donin informació constant del funcionament a petita escala dels organismes que volguem estudiar. S'espera que aquests sistemes siguin eficients, econòmics en producció massiva, controlables i autònoms. No obstant, totes aquestes tècniques exigirien també uns nous controls de seguretat adaptats a les propietats nano, diferents a les tradicionals per a tots els materials.^{[1][2][5]}

En els darrers anys s'han fet nombroses investigacions en l'aplicació de tècniques de nanofarmàcia per tractar diversos càncers, però no ha estat fins fa poc que s'ha demostrat que la cúrcuma, encapsulada o en nanosuspensions amb altres components, augmenta l'eficàcia de les tècniques de cura contra el càncer de mama, que és en el que ens centrarem a continuació.

El càncer de mama es el càncer més diagnosticat entre dones i, conseqüentment, una de les causes de mort més comunes al món.^{[1][2]} En primer lloc tractarem aquelles investigacions recents sobre la cúrcuma contra el càncer de mama que no usen la nanotecnologia per a després poder comparar els seus resultats amb aquelles que sí que la fan servir.

Alguns articles, com el d'Ohuri et al., estudien la capacitat de crear anàlegs de la cúrcuma que tindrien tots els seus avantatges i cap dels inconvenients que aquesta presenta.^[7] Altres articles es centren en l'ús de la cúrcuma de manera molt més senzilla, com pot ser ingerida o injectada. Així ho mostra l'estudi de Masuelli et al., en el qual es demostra, per mitjà d'experiments amb ratolins de tipus BALB-neuT¹, que la cúrcuma retarda el creixement de tumors mamaris.^[8] Tal es la importància de la cúrcuma que certes investigacions ja han acabat les proves clíniques. Es el cas de la de Bayet-Robert et al., que va demostrar que ingerint 6000 mg/dia de cúrcuma durant tres setmanes, acompanyat de la dosi de docetaxel² adient comporta un augment significatiu de l'activitat antitumoral sense toxicitats majors.^[10]

A més, també hi ha estudis que es centren a estudiar la cúrcuma coadjuvada a altres productes. Entre aquests, destaca l'estudi de Mirakabad et al., en què es demostra que l'encapsulació de la cúrcuma en PLGA-PEG³ n'augmenta la citotoxicitat. A més, així s'aconsegueix alliberar-la al llarg d'un període de temps del nostre interès, i disminuir IC50⁴, que es creu que pot ser la raó per la qual la cúrcuma s'acumula més al voltant de les cèl·lules canceroses.^[2]

En el camp de la nanotecnologia partim del principi establert en un estudi del 2009 de Gupta et al., el qual demostra que la nanocúrcuma mostra una millor captació, eficàcia i velocitat d'alliberament que la cúrcuma. Per exemple, en l'anterior estudi de Mirakabad et al., es demostra que la nanocúrcuma encapsulada amb PLGA-PEG té una millor IC50 que la cúrcuma.^[9]

L'estudi de Sahu et al., publicat l'abril del 2016, és probablement el més revelador quant a l'ús de la nanocúrcuma contra el càncer de mama. Aquest equip d'investigació va estudiar la possibilitat de co-administrar cúrcuma amb docetaxel en nanosuspensió per intensificar el seu efecte

¹ BALB-*neuT*: ratolins transgènics que desenvolupen tumors agressius i que, per tant, són molt útils en l'estudi de drogues anticanceroses.

² Docetaxel: medicament que interfereix en el creixement i la propagació de les cèl·lules canceroses. S'utilitza per tractar els càncers de mama, entre altres.

³ PLGA (*Poly lactic-co-glycolic acid*): polímer biodegradable dels mes utilitzats i efectius. PEG: (*Polyethylene glycol*): polímer no iònic i hidrofílic.

⁴ IC50 (*Half maximal inhibitory concentration*): mesura de l'efectivitat d'una substància inhibint una funció biològica específica.

anticancerós, ja que així s'incrementa la seva biodisponibilitat oral i se'n disminueix el flux de sortida. Van arribar a dues conclusions principals. En primer lloc, van observar que el fet d'administrar la cúrcuma en nanosuspensions, en comptes de suspensions, efectivament augmenta la seva biodisponibilitat, gràcies que amb aquesta tècnica s'aconsegueix revertir la baixa solubilitat de la cúrcuma normal. En segon lloc i com a conseqüència de l'anterior, es va comprovar que la co-administració de nanocúrcuma i docetaxel augmenta l'eficàcia de les dues drogues com a inhibidores segures de tumors resistents, ja que n'augmentem la biodisponibilitat.^[3]

En conclusió, la nanofarmàcia és un àmbit de la farmàcia novell però amb molta empenta, que aportarà grans avenços en el futur en els camps de la medicina i de la farmàcia i, en concret, en la lluita contra el càncer. Si seguim treballant en aquesta direcció i estudiant com influeix la nanocúrcuma en les cèl·lules canceroses, potser acabem trobant una cura natural contra el càncer de mama.

[1] "Curcumin: Synthesis, Emerging Role in Pain Management and Health Implications, " edited by Daniel Loïc Pouliquen, pages 347-378 ; Nova Science Publishers, Chapter "CURCUMIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER REVISITED: THE NANOTECHNOLOGY APPROACH" Vignesh Sundararajan¹, Rhonda J. Rosengren¹ and Khaled Greish^{1,2*} ¹ Department of Pharmacology and Toxicology, University of Otago, Dunedin, New Zealand ² Department of Oncology, Faculty of Medicine, Suez Canal University, Egypt

[2] "A Comparison between the cytotoxic effects of pure curcumin and curcumin-loaded PLGA-PEG nanoparticles on the MCF-7 human breast cancer cell line" Fatemeh Sadat Tabatabaei Mirakabad, Abolfazl Akbarzadeh, Morteza Milani, Nosratollah Zarghami, Mortaza Taheri-Anganeh, Vahideh Zeighamian, Fariba Badrzadeh¹ & Mohammad Rahmati-Yamchi.

[3] : Bhanu P. Sahu, Hemanga Hazarika, Rituraj Bharadwaj, Pojul Loying, Rinku Baishya, Suvakanta K. Dash & Malay K. Das (2016): Curcumin-docetaxel co-loaded nanosuspension for enhanced anti-breast cancer activity, Expert Opinion on Drug Delivery, DOI: 10.1080/17425247.2016.1182486

[4] <https://www.cancer.gov/espanol/investigacion/progreso/instantaneas/nanotecnologia>

[5] "Nanotecnología Farmacéutica" Villafuerte-Robles Leopoldo, Departamento de Farmacia de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomas, C. P. 11340, Distrito Federal, México.

[7] Otori, H., Yamakoshi, H., Tomizawa, M., Shibuya, M., Kakudo, Y., Takahashi, A., Takahashi, S., Kato, S., Suzuki, T., Ishioka, C., Iwabuchi, Y., Shibata, H., (2006). Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer. Mol. Cancer Ther. 5, 2563-71.

[8] E., Tresoldi, I., Izzi, V., Bernardini, R., Palumbo, C., Mattei, M., Lista, F., Galvano, F., Modesti, A., Bei, R., (2013). Curcumin induces apoptosis in breast cancer cell lines and delays the growth of mammary tumors in neu transgenic mice. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 27, 105-19.

[9] Yallapu MM, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC. 2010. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. J Colloid Interface Sci. 351:19–29.

[10] Bayet-Robert, M., Kwiatkowski, F., Leheurteur, M., Gachon, F., Planchat, E., Abrial, C., Mouret-Reynier, M. A., Durando, X., Barhomeuf, C., Chollet, P., (2010). Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. Cancer Biol. Ther. 9, 8-14.