

Desarrollo de un sistema de nanopartículas de magnetita/óxido de hierro para su aplicación en tratamientos combinados con radioterapia del melanoma

Grissi, Cecilia¹; Perona, Marina²; Ibañez, Irene^{1, 5}; Gomez A., Victoria^{3, 5}; Perez, Dolores^{3, 5}; Passanante, Sebastián E.^{5,6,7}; Ramos, Cinthia P.^{5,6}; del Grosso, Mariela¹; Durán, Hebe^{1,4,5}

¹ Subgerencia de Tecnología y Aplicaciones de Aceleradores, Gerencia de Investigación y Aplicaciones, CNEA, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

² Departamento de Radiobiología, CNEA, CONICET, San Martín, Buenos Aires, Argentina

³ Laboratorio de Materiales Multifuncionales (LabMaMu), Departamento de Física de la Materia Condensada, Centro Atómico Constituyentes (CNEA), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (INN, CNEA-CONICET), Nodo Constituyentes, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Departamento de Física de la Materia Condensada, GlyA-CAC-CNEA, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Departamento ICES, Gerencia de Desarrollo Tecnológico, CAC-CNEA, San Martín, Buenos Aires, Argentina

ceciliagrissi@cnea.gob.ar

Área temática: F. Nanotecnología y salud

Los melanomas resistentes a terapias convencionales presentan una subpoblación de células madre cancerosas (CMCs), responsables de la multirresistencia y el mal pronóstico del melanoma metastásico. Se ha descrito que las CMCs de melanomas multirresistentes son susceptibles a la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial en combinación con otras terapias. La posibilidad de sintetizar nanopartículas (NP) portadoras de agentes terapéuticos y funcionalizadas para su direccionamiento a mitocondrias es una estrategia promisoriosa para la interrupción del metabolismo energético oxidativo en el tratamiento de melanomas resistentes. Por otro lado, las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIONs) poseen propiedades únicas que las convierten en excelentes agentes radiosensibilizadores.

El objetivo de este estudio fue funcionalizar las SPIONs con trifenilfosfonio (TPP), un compuesto mitocondriotrópico, para estudiar sus propiedades radiosensibilizadoras en células de melanoma. Las SPIONs se sintetizaron mediante el método de coprecipitación y posteriormente se funcionalizaron con el residuo TPP. Las SPIONs-TPP se caracterizaron mediante dispersión dinámica de luz, microscopía electrónica de transmisión, espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier y termogravimetría, magnetometría y espectroscopia Mössbauer. Las células de melanoma radiorresistentes A375-G10 se incubaron con diferentes concentraciones de SPIONs-TPP. La viabilidad celular se midió por el método de MTT. Las fracciones de sobrevivencia se determinaron mediante un ensayo clonogénico. Las SPIONs-TPP sintetizadas mostraron un comportamiento superparamagnético y baja dispersión en forma y tamaño. En la superficie externa de la magnetita se confirmó la presencia de grupos funcionales característicos del TPP. No se encontró citotoxicidad mediante el ensayo MTT en células A375-G10 expuestas hasta 250 µg/ml de NPs durante 24 h. Las células A375-G10 pretratadas con SPIONs-TPP 50 µg/ml durante 24 h se irradiaron con una fuente gamma de ¹³⁷Cs (0-5 Gy). Se observó un aumento significativo en el efecto de la radiación en las células tratadas con SPIONs-TPP -IR a 2 Gy ($p < 0,01$), con una fracción de sobrevivencia de $0,40 \pm 0,02$ y $0,23 \pm 0,01$ para las células tratadas con IR y SPIONs-TPP-IR, respectivamente. Conclusiones: El método de preparación de SPIONs modificadas con TPP resultó eficaz. Se demostraron propiedades radiosensibilizadoras de las SPIONs-TPP en células de melanoma.