

Remote Activation of Enzyme Nanohybrids for Cancer Prodrug Therapy Controlled by Magnetic Heating". Beatriz Torres-Herrero, Ilaria Armenia, Maria Alleva, Laura Asín, Sonali Correa, Cecilia Ortiz, Yilian Fernández-Afonso, Lucía Gutiérrez, Jesús M. de la Fuente, Lorena Betancor, and Valeria Grazú.

Durante más de 8 años, un equipo internacional de investigadores del grupo Bionanosurf del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA) y de la Universidad ORT-Uruguay han estado trabajando en el desarrollo de una solución innovadora para revolucionar el enfoque de las terapias enzimáticas contra el cáncer. Han creado un nanodispositivo terapéutico que combina nanopartículas magnéticas con enzimas, con el fin de activar selectivamente la producción de un fármaco tóxico (quimioterapéutico) a partir de un pro-fármaco inocuo, únicamente en el tumor y sin afectar a las células sanas.

La enzima seleccionada por los investigadores necesita temperaturas más altas que la corporal para activar la producción del fármaco eficientemente. Permanece "dormida" hasta que se activa mediante un campo magnético alterno aplicado en el tumor. Este campo magnético transforma las nanopartículas magnéticas también embebidas en el nanotransportador en nanocalefactores, elevando la temperatura del nanotransportador y activando la enzima para iniciar la muerte de las células cancerígenas. Al cesar el campo magnético, la temperatura baja y la enzima vuelve a estar inactiva.

Los investigadores han validado la efectividad y capacidad de activación remota de este tratamiento utilizando modelos de cáncer de páncreas tanto en cultivos celulares (in vitro) como en modelos de tumores en ratones (in vivo). Aunque el tratamiento desarrollado podría aplicarse a diferentes tipos de tumores, se ha priorizado el cáncer de páncreas debido a su baja tasa de supervivencia, la escasa cantidad de pacientes aptos para cirugía y el carácter paliativo actual de la quimioterapia.

Esta innovadora estrategia terapéutica presenta la promesa de reducir significativamente los efectos secundarios asociados al uso de la quimioterapia tradicional sistémica, los cuales suelen impactar negativamente en la calidad de vida del paciente e incluso en su supervivencia, al generar problemas crónicos graves en órganos sanos.

Esta investigación ha sido financiada tanto a nivel nacional (MICIN-AEI, DGA, ANII) como europeo (FETOPEN-HOTZYMES, #EIC) a lo largo de los años, y cuenta con protección mediante patentes. En la actualidad, el equipo investigador está centrado en avanzar hacia la maduración de los resultados a través de la creación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT). Este esfuerzo se alinea con una de las líneas de explotación del proyecto ACTENZYMES, que recientemente ha sido seleccionado para recibir financiación por medio del programa IMPULSA-T del CSIC (#Converge), destinado a estudiar la viabilidad de la creación de EBTs.

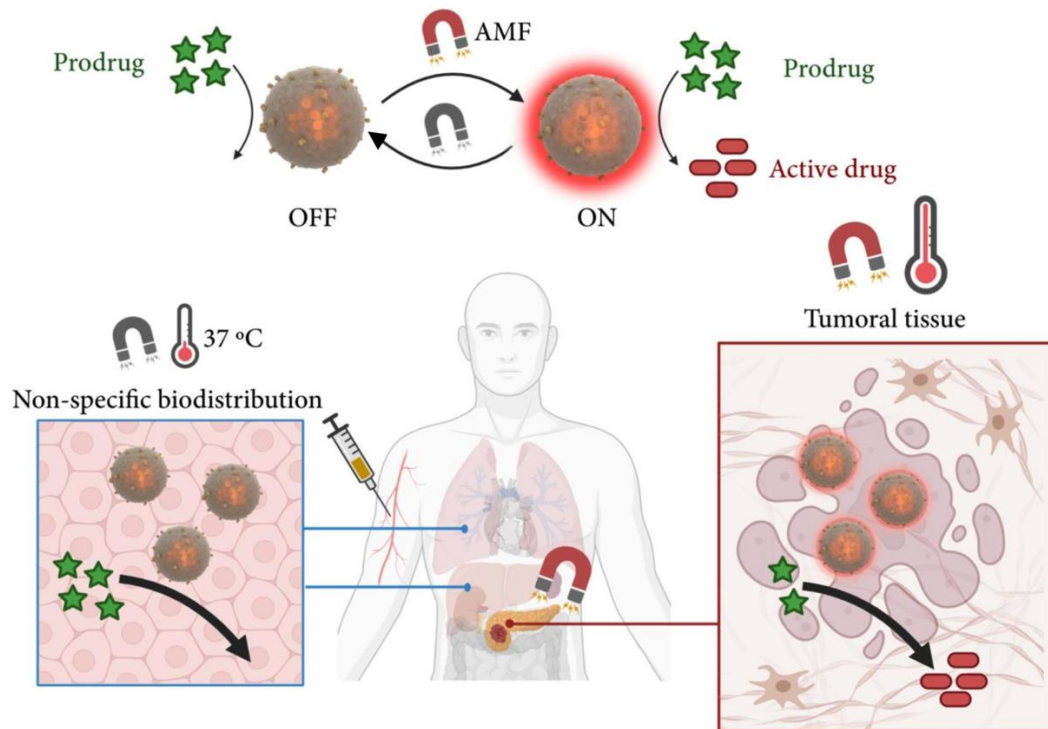


Figura 1. Esquema que resume la estrategia desarrollada de encendido/apagado remoto de enzimas para terapia con profármacos. La aplicación de un campo magnético alterno activa nanopartículas magnéticas (MNPs) como nanocalentadores en el nanodispositivo terapéutico únicamente en el área de tratamiento, lo que permite un control preciso en tiempo y espacio de la activación terapéutica. La enzima detecta este calentamiento local y convierte el profármaco en el fármaco activo. Cuando el campo magnético se apaga, la temperatura desciende y la producción del fármaco se detiene.

English versión

For over 8 years, an international team of researchers from the Bionanosurf group at the Institute of Nanoscience and Materials of Aragon (INMA) and the ORT University in Uruguay has been working on developing an innovative solution to revolutionize the approach to enzyme therapies against cancer. They have created a therapeutic nanodevice that combines magnetic nanoparticles with enzymes to selectively activate the production of a toxic drug (chemotherapeutic) from a harmless pro-drug, only in the tumor and without affecting healthy cells.

The enzyme selected by the researchers requires higher temperatures than body temperature to efficiently activate drug production. It remains "dormant" until activated by an alternating magnetic field applied to the tumor. This magnetic field transforms the magnetic nanoparticles also embedded in the nanocarrier into

nanoscale heaters, raising the temperature of the nanocarrier and activating the enzyme to initiate the death of cancer cells. When the magnetic field ceases, the temperature decreases, and the enzyme becomes inactive again.

The researchers have validated the effectiveness and remote activation capability of this treatment using pancreatic cancer models both in cell cultures (in vitro) and in mouse tumor models (in vivo). Although the developed treatment could be applied to different types of tumors, pancreatic cancer has been prioritized due to its low survival rate, the limited number of patients suitable for surgery, and the current palliative nature of chemotherapy.

This innovative therapeutic strategy holds the promise of significantly reducing the side effects associated with traditional systemic chemotherapy, which often negatively impact the patient's quality of life and even survival by causing severe chronic problems in healthy organs.

This research has been funded at both national (MICIN-AEI, DGA, ANII) and European (FETOPEN-HOTZYMES, #EIC) levels over the years, and is protected by patents. Currently, the research team is focused on advancing towards the maturation of results through the creation of a Technology-Based Company (TBC). This effort aligns with one of the exploitation lines of the ACTENZYMES project, which has recently been selected to receive funding through the CSIC's IMPULSA-T program (#Converge), aimed at studying the feasibility of creating TBCs.

Figure 1. Diagram summarizing the developed strategy of remote enzyme on/off switching for prodrug therapy. The application of an alternating magnetic field activates magnetic nanoparticles (MNPs) as nanoscale heaters in the therapeutic nanodevice solely in the treatment area, allowing precise control over the time and spatial activation of therapy. The enzyme detects this local heating and converts the prodrug into the active drug. When the magnetic field is turned off, the temperature decreases, and drug production ceases.