

NANORREACTORES ENZIMATICOS TIPO VIRUS PARA FINES BIOMEDICOS

Rafael Vazquez-Duhalt

Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México,

Ensenada, Baja California 22760. rvd@ens.cnyn.unam.

Palabras clave: Citocromo P450, Nanomedicina, Virus-like particles.

El tamoxifeno es la quimioterapia endocrina estándar para los cánceres de mama, que requieren activación metabólica por las enzimas de la familia citocromo P450 (CYP). Sin embargo, las bajas y variables concentraciones de la actividad de CYP en el tejido tumoral siguen siendo cuellos de botella importantes para el tratamiento eficaz, y lo que provoca efectos secundarios graves. La nanomedicina ha ganado mucha atención recientemente para el tratamiento del cáncer, ya que reduce la toxicidad asociada al fármaco sin afectar la respuesta terapéutica.

Aquí mostramos el diseño modular de nanorreactores enzimáticos basados en partículas tipo virus del bacteriófago P22 para la activación de pro-fármacos combinados con la terapia fotodinámica. Estas cápsides de virus que contienen actividad CYP en su núcleo están decoradas con fotosensibilizador y un ligando específico a receptores de estrógenos en la superficie del nanorreactor. Los nanorreactores funcionalizados con estradiol son reconocidos e internalizados en las células tumorales de mama ER+, lo que aumenta la actividad CYP intracelular y muestra la capacidad de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) tras la irradiación UV_{365nm}. Las ROS generadas en sinergia con la actividad enzimática mejoraron drásticamente la sensibilidad al tamoxifeno in vitro, inhibiendo fuertemente las células tumorales. Este trabajo demostró claramente que el tratamiento combinado dirigido que utiliza cápsides virales catalíticas multifuncionales representa la nanoterapia eficaz contra el cáncer de mama ER+.

Por otro lado, la Terapia de Reemplazo Enzimático (ERT) se ha utilizado para tratar algunas de las muchas enfermedades existentes que se originan por la falta o baja actividad enzimática. En la ERT se administran enzimas exógenas para hacer frente a la deficiencia de actividad enzimática. Los nanorreactores enzimáticos basados en la encapsulación de enzimas dentro de partículas tipo virus (VLPs) aparecen como una alternativa interesante para ERT. Las VLP son excelentes vehículos de administración de enzimas terapéuticas, ya que son nanoestructuras biodegradables, uniformemente organizadas y porosas, que transportan y podrían proteger el

biocatalizador del entorno externo sin afectar la bioactividad. En consecuencia, se han realizado importantes esfuerzos en los procesos de producción de nanorreactores enzimáticos basados en virus y su funcionalización, que aquí se presentan. Se discutirá el uso de nanorreactores enzimáticos basados en virus para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosomal como las enfermedades de Gaucher, Fabry y Pompe, así como terapias potenciales para la galactosemia y los síndromes de Hurler y Hunter.

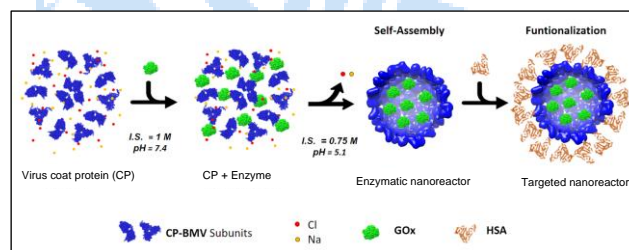


Fig. 1. Esquema de la síntesis de nanorreactores enzimáticos tipo virus.

- González-Davis O., Villagrana-Escareño M.V., Trujillo M.A., Gama P., Chauhan K. and Vazquez-Duhalt R. (2023) *Virology* 580: 73-87.
- Chauhan K., Olivares-Medina C.N., Villagrana-Escareño M.V., Juárez-Moreno K.O., Cadena-Nava R.D., Rodríguez-Hernández A.G. and Vazquez-Duhalt R. (2022) *ChemMedChem* 17: e202200384
- Mejía-Méndez J.L., Vazquez-Duhalt R., Hernández L.R., Sánchez-Arreola E., Bach H. (2022) *Int. J. Mol. Sci.* 23: 8579.
- Gama P., Cadena-Nava R.D., Juárez-Moreno K., Pérez-Robles J. and Vazquez-Duhalt R. (2021) *ChemMedChem* 16: 1438–1445.
- Chauhan K., Hernández-Meza J.M., Rodríguez-Hernández A.G., Juárez-Moreno K., Sengar P. and Vazquez-Duhalt R. (2018) *J. Nanobiotechnol.* 16: 17.
- Tapia-Moreno A., Juárez-Moreno K., Gonzalez-Davis O., Cadena-Nava R.D. and Vazquez-Duhalt R. (2017) *Biotechnol. J.* 12: 1600706.
- Sánchez-Sánchez L., Tapia-Moreno A., Juárez-Moreno K., Patterson D.P., Cadena-Nava R.D., Douglas T., and Vazquez-Duhalt R. (2015) *J. Nanobiotechnol.* 13: 66.