

INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE INTERÉS TERAPÉUTICO: Aplicación de antagonistas opiáceos en cáncer



ERIKA VANESSA CASTAÑEDA FLORES

Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

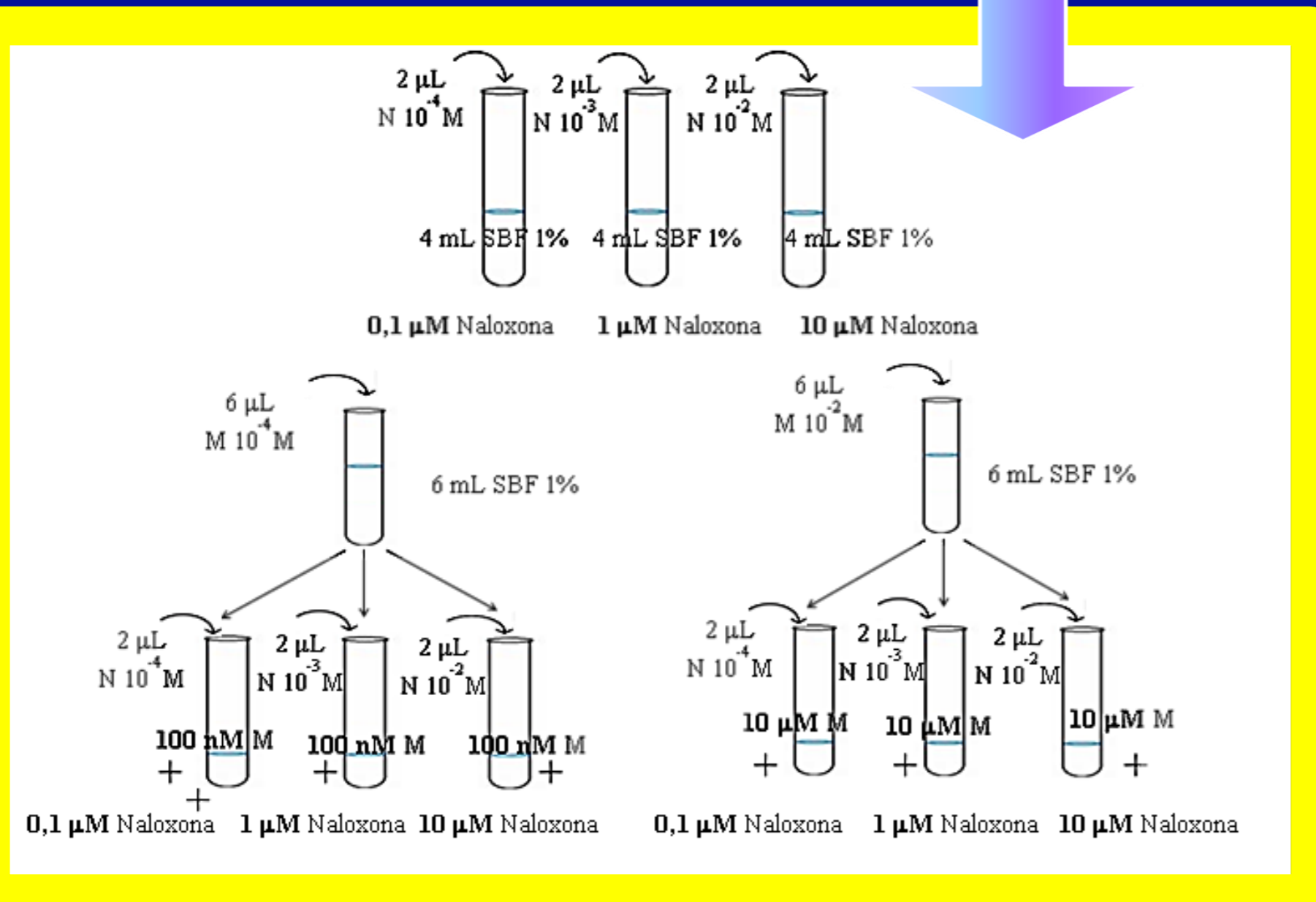
INTRODUCCIÓN

El cáncer es y debe ser entendido como un problema prioritario de salud pública, ya que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En términos absolutos, se sitúa como la primera causa de muerte en España (un 45 % de los casos de muerte en 2000); la primera en varones y la segunda en mujeres. La morfina es ampliamente utilizada para tratar el dolor severo y crónico (dolor oncológico). Estudios recientes relacionan el uso de morfina con la proliferación de células tumorales.

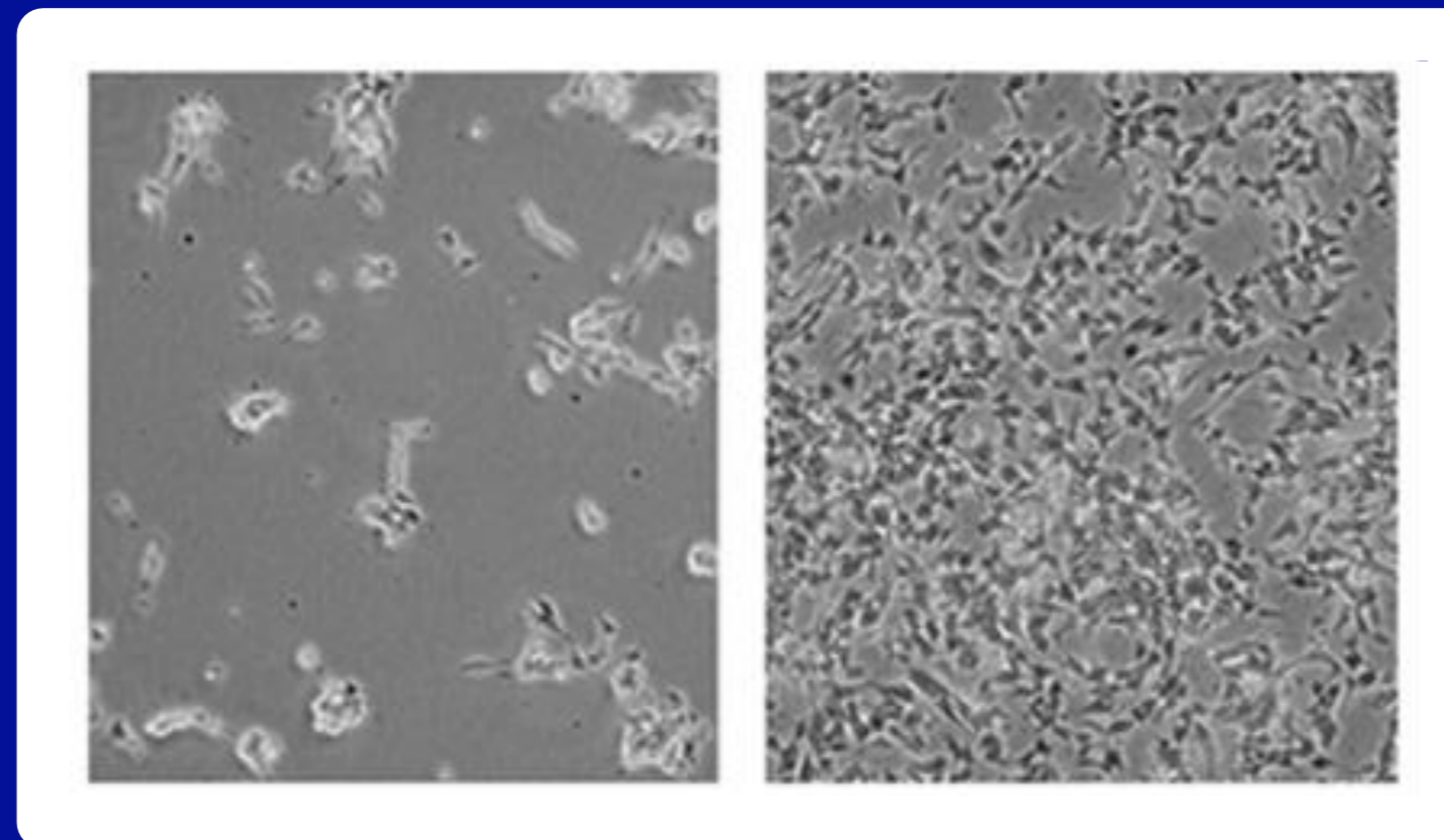
METODOLOGÍA

Línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma (NOVARTIS): cultivada un día antes del experimento en un medio base (1:1) constituido por DMEM (medio de cultivo Eagle modificado de Dulbecco) + nutriente F-12 Ham, suplementado con SBF 10% y penicilina-estreptomicina, a 37°C y 5% de CO₂. Preparación de soluciones (500 µL/pocillo) y filtración. Incubación únicamente con naloxona (0,1 µM, 1 µM y 10 µM) o naloxona simultáneamente con morfina (100 nM y 10 µM). Trás 24 h + 50 µL de MTT ⇒ 2 h a 37°C (precipitado azul) + 500 µL de DMSO ⇒ 10 min a 25°C ⇒ Lectura de viabilidad celular en FLUOstar OPTIMA ⇒ Análisis de datos con GraphPad Prism.

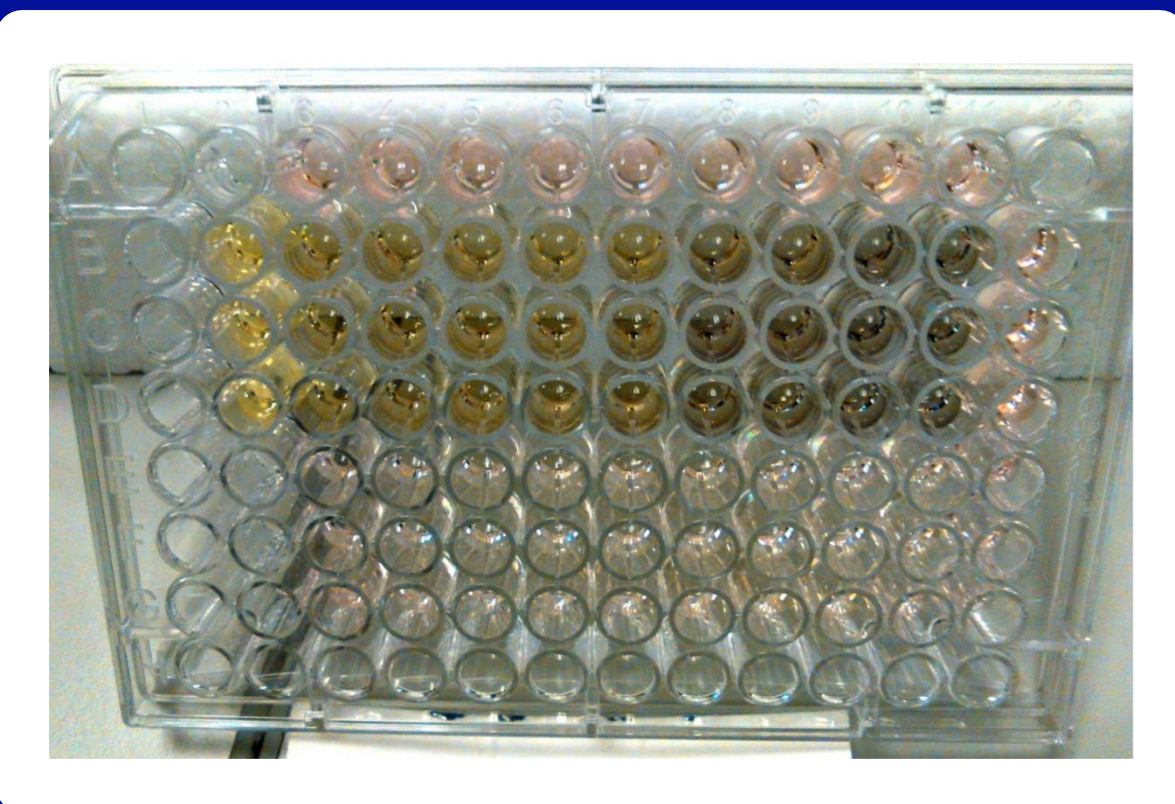
Soluciones de Naloxona y Morfina



Células SH-SY5Y



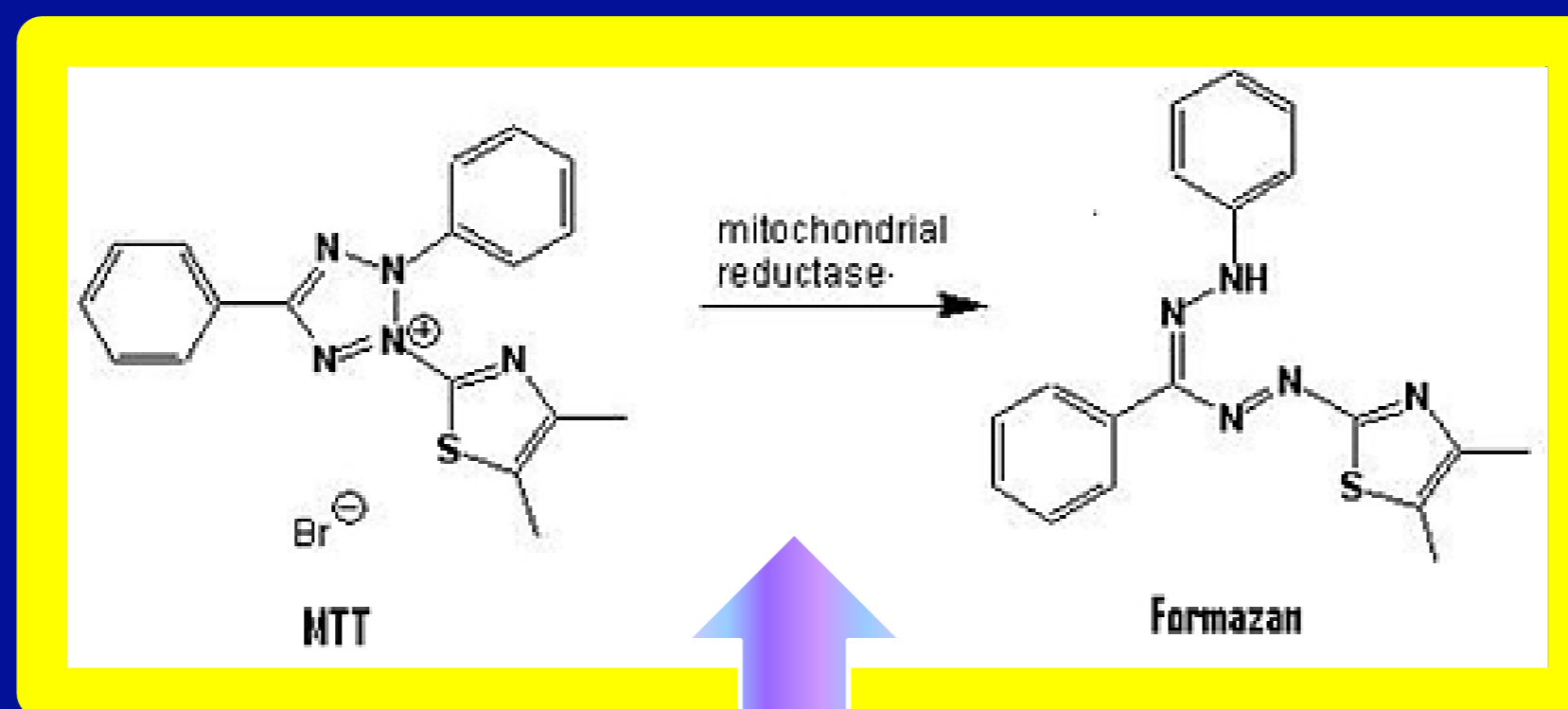
Microplaca MTT



Equipo FLUOstar OPTIMA



Reducción de sal de tetrazolio

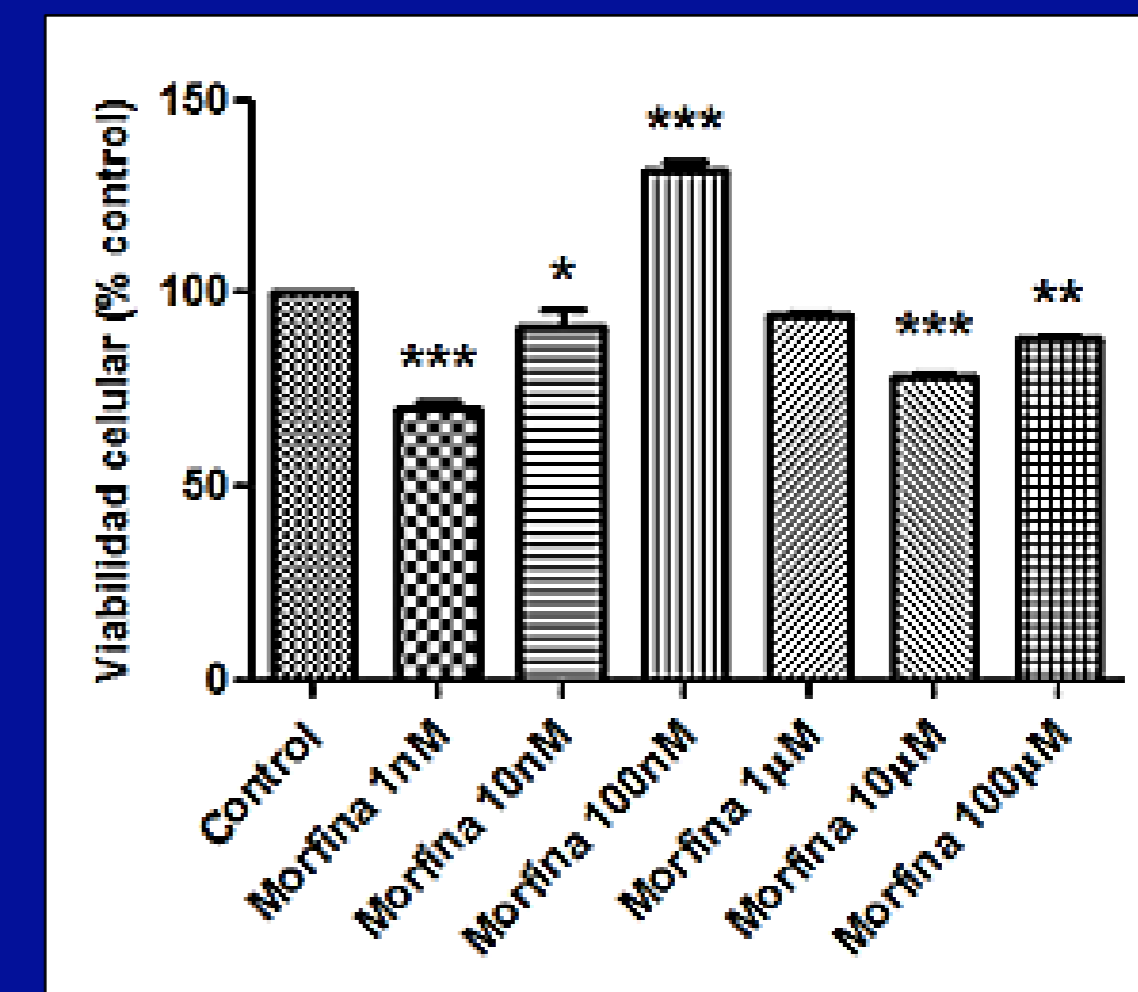


OBJETIVOS

- Realizar las tareas necesarias, para evaluar un sistema que revierta los efectos adversos de la morfina en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer.
- Investigar el efecto de un antagonista opiáceo: naloxona.
- En caso de encontrar resultados positivos se propone, como innovación tecnológica de interés terapéutico, el uso de naloxona incluida en un sistema de liberación modificada (micropartículas poliméricas), dadas sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.

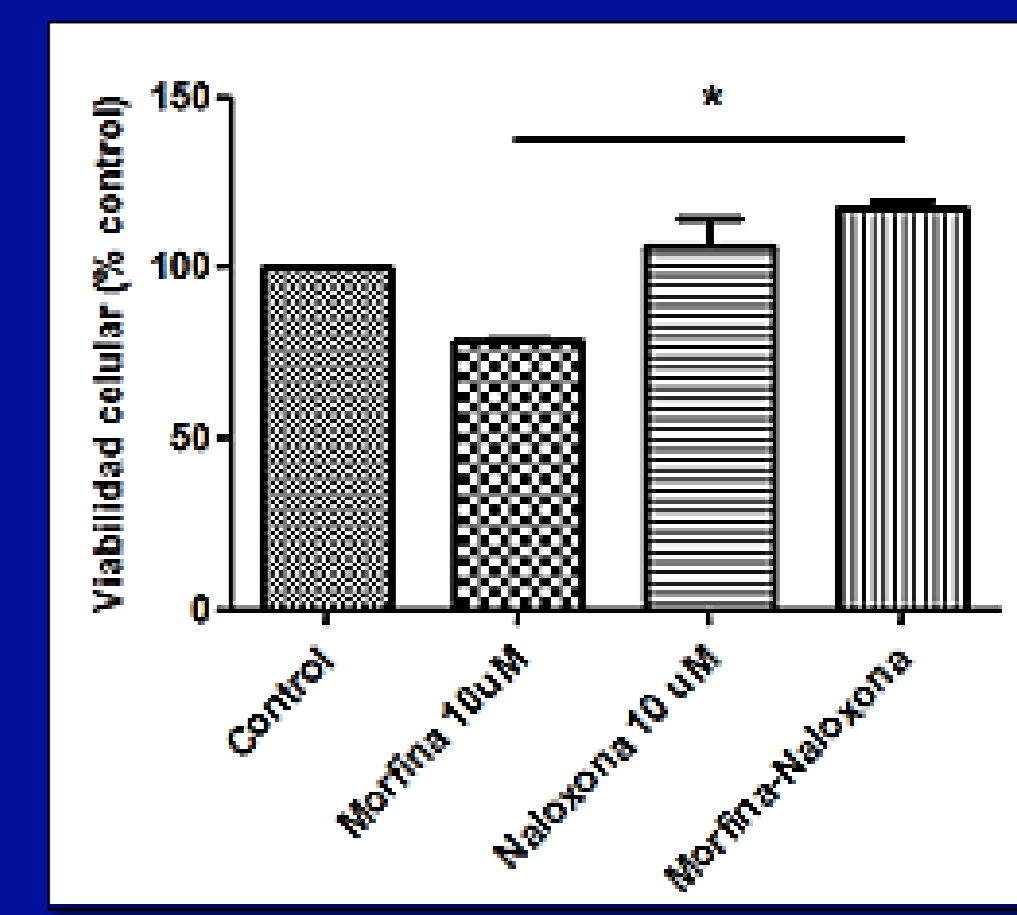
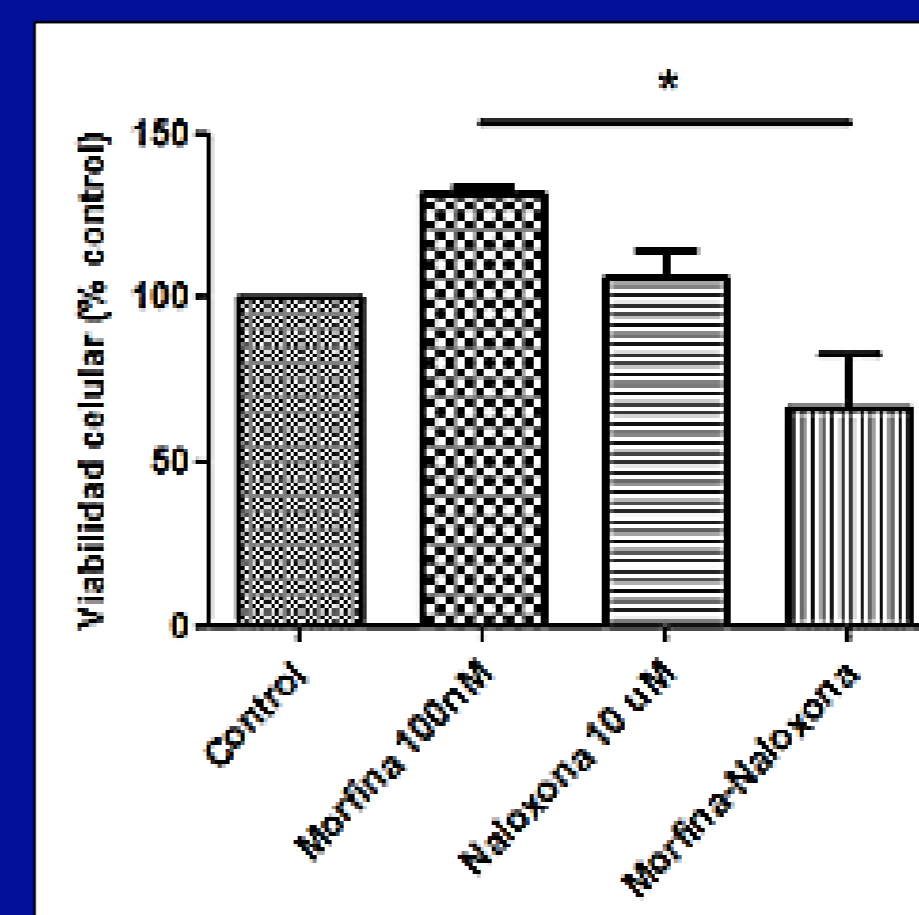
RESULTADOS

Efecto morfina sobre células SH-SY5Y no diferenciadas



Limite de significancia tomado cuando valor de (*) p<0,05 (***) p<0,001 de la morfina frente al control.

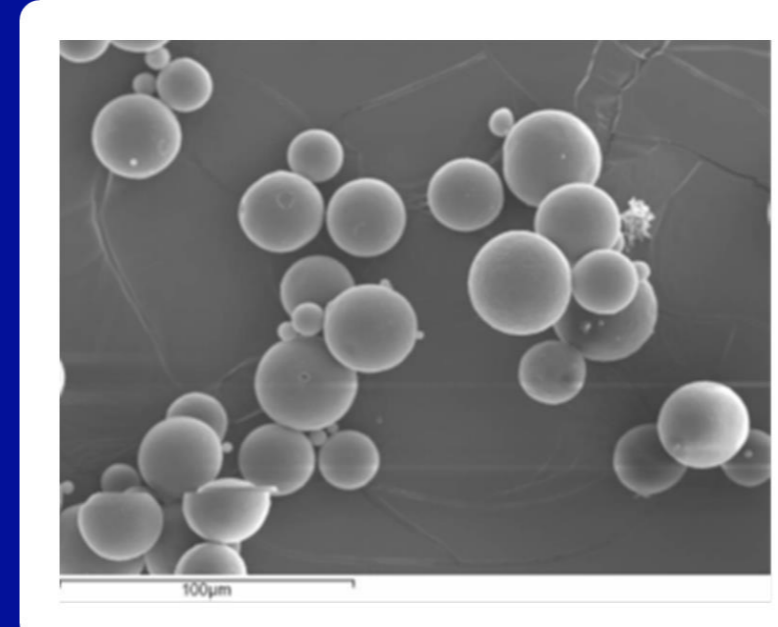
Efecto de la naloxona, sola y de forma simultánea con morfina sobre células SH-SY5Y no diferenciadas



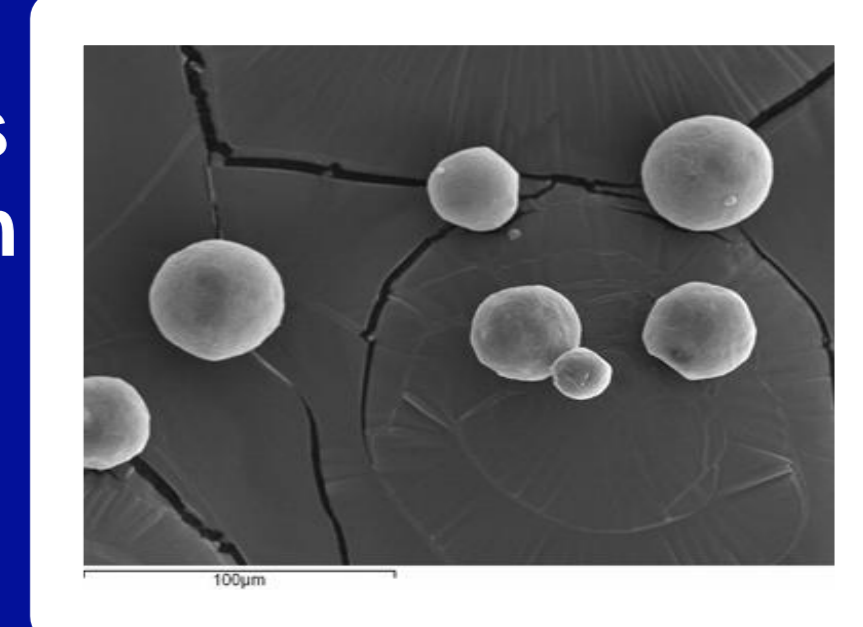
CONCLUSIONES

- El cáncer es un problema de primera instancia, y por ello se debe seguir innovando en su investigación.
- Se ha visto la gran importancia que tiene el tratamiento paliativo en el tema del dolor severo y oncológico, siendo necesario para ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente.
- Nuestros resultados aportan novedades en cuanto a la generación de un modelo sistemático experimental que nos permite entender el comportamiento dosis-dependiente de la morfina y la utilidad de naloxona para revertir su efecto adverso. Esto ha sido esencial para poder evaluar, en un trabajo futuro, el sistema de liberación modificada, micropartículas, con naloxona, las cuales podrían ser insertadas aprovechando la extirpación quirúrgica del tumor y/o inyectadas.
- El presente trabajo ha resultado de utilidad para aunar los conocimientos adquiridos a lo largo del Grado en Farmacia, para desarrollar destrezas en el campo de la búsqueda y organización de información científica y, por último, para aprender a trabajar con cultivos celulares en un equipo de investigación.

Micropartículas poliméricas con naloxona



Recién preparadas



Después de 2 semanas cediendo P.A.

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Planificación Sanitaria. "La situación del cáncer en España" <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enf/infecciones/enf/oncologia/indicadores/indicadoresCancer.pdf> (último acceso 19/01/2016).
- Muñoz, A. "Cáncer: genes y nuevas terapias" Editorial Médica. España 1997.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanaycom/105460-el-cancer-en-espana-2016> (último acceso 19/01/2016).
- GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr> (último acceso 26/01/2016).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva nº 297. Febrero 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> (último acceso 20/01/2016).
- OMS, Cancer Pain Relief. Geneva, 1996. 2ª Edición, 1996. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37396/1/2421544821.pdf> (último acceso 28/01/2016).
- Porta Sales, J. "Dolor oncológico" Arán Ediciones, 2009. Capítulo 2 Pág. 22.
- González Barrón, M. "Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer" Ed. Médica Panamericana, 2ª Edición, 2007. Capítulo 1. Pág. 1-9.
- Loeser JD, Treede RD The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008, 137:473-477.
- OMS <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (último acceso 26/01/2016).
- Cleeland CS, Gonin R, Hartfield A, Edmonson MD, Blum RH, Stewart JA. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994;330:592-6.
- OMS, Cancer Pain Relief. Geneva, 1996. 2ª Edición, 1996. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37396/1/2421544821.pdf> (último acceso 28/01/2016).
- Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha técnica de la morfina http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/42592/ET_42592.pdf (último acceso 18/01/2016).
- Sociedad Española de cuidados paliativos (SECPAL) <http://www.secpal.com/6-prejuicios-sobre-el-uso-de-la-morfina> (último acceso 23/01/2016).
- Vademecum en IQB <http://www.iqb.es/basicas/farma/farma04/m061.htm> (último acceso 29/01/2016).
- Rasmussen, M., Zhu, W., Tonnesen, J., Caded, P., Tonnesen, E. y Stefano, G. (2002) Effects of morphine on tumour growth. *Neuro Endocrinol. Lett.* 23, 193-198.
- Gach, K., Wyrobska, A., Fichna, J. y Janczka, A. (2011) The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Neuroinflammation Arch. Pharmacol.* 384, 221-230.
- Schäfer, M. y Mousa, S. (2009) Opioid therapy and tumor progression. *Adv. Palliat. Med.* 8, 53-56.
- Fiora, G., Ghelardini, C., Brunia, G., Guarnac, M. y Bianchi, E. (2013) Differentiation state affects morphine induced cell regulation in neuroblastoma cultured cells. *Neuroscience* 555, 51-56.
- Gonzalez-Nuneza, V., Noriega-Prieto, J. y Rodriguez, R. (2014) Morphine modulates cell proliferation through mir133b & mir128 in the neuroblastoma SH-SY5Y cell line. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842, 566-572.
- Brescia, P. y Banks, P. "Quantifying Cytotoxicity of Thiostron on Mesothelioma Cells using MTT Assay and the Epoch Microplate Spectrophotometer" <http://www.biotech.es/resources/articles/quantification-cell-viability-epoch.html> (último acceso 06/02/2016).
- Graph Pad Software, GraphPad Statistics Guide http://www.graphpad.com/guides/prism/6/statistics/index.htm#ratio_and_anova_table_%28one-way_anova%29.htm (último acceso 06/02/2016).