

Liposomas, de la física biológica a la medicina molecular

Los liposomas son pequeñas vesículas esféricas con la capacidad de encapsular sustancias tan diversas como medicamentos, genes y etiquetas para la imagenología médica. Actúan como mensajeros que transportan los compuestos químicos al lugar indicado, protegen su carga del exterior y evitan dañar a los tejidos sanos. Los liposomas representan el futuro de las terapias avanzadas y la medicina.

Propiedades principales de los liposomas

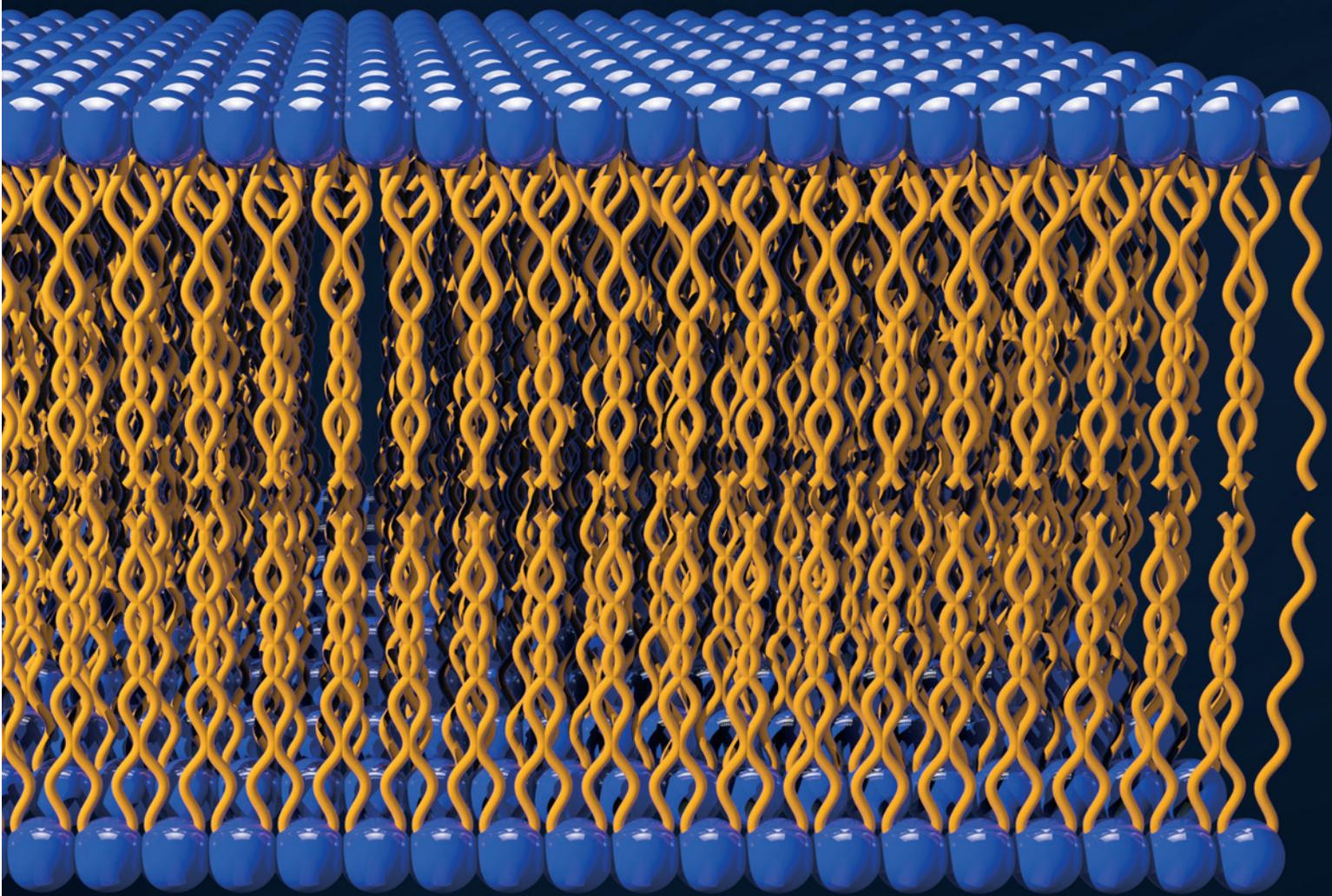
Han pasado más de 50 años desde la primera descripción de los sistemas lipídicos, mejor conocidos como liposomas (Bangham y cols., 1965); durante este tiempo, investigadores de todo el mundo han estudiado sus propiedades. Se conoce como liposomas a un conjunto de vesículas formadas por lípidos, por lo general, **fosfolípidos**. La palabra *liposoma* viene del griego: *lipo*, que significa “grasa” y *soma*, “cuerpo”. Actualmente, los liposomas tienen diferentes aplicaciones, desde los sistemas inteligentes de liberación de fármacos, conocidos como nanomedicamentos, hasta para silenciar genes dentro de las células.

En su forma básica, los liposomas son descritos como estructuras esféricas, organizadas en una doble capa de fosfolípidos. Estos últimos tienen forma de hebra y cuentan con una cabeza hidrofílica, que tiene una gran afinidad por las moléculas de agua, y una cola hidrofóbica, la cual, por el contrario, evita el contacto con el agua (véase la Figura 1).

Una de las características más notables y con mayor impacto es la capacidad de los liposomas para mantener aislado un compuesto químico del medio exterior (por ejemplo, del citoplasma celular). Esta propiedad, combinada con una alta compatibilidad con los organismos vivos, otorga a los liposomas la capacidad de encapsular una gran variedad de sustancias, como medicamentos, proteínas y material genético (ADN y ARN), las cuales, una vez encapsuladas, pueden ser transportadas por el torrente sanguíneo o por otros mecanismos para posteriormente ser liberadas en regiones específicas del cuerpo.

Fosfolípidos

Componentes principales de la membrana celular; estas moléculas están conformadas por un glicerol que se conecta a un grupo fosfato y dos cadenas de ácidos grasos.



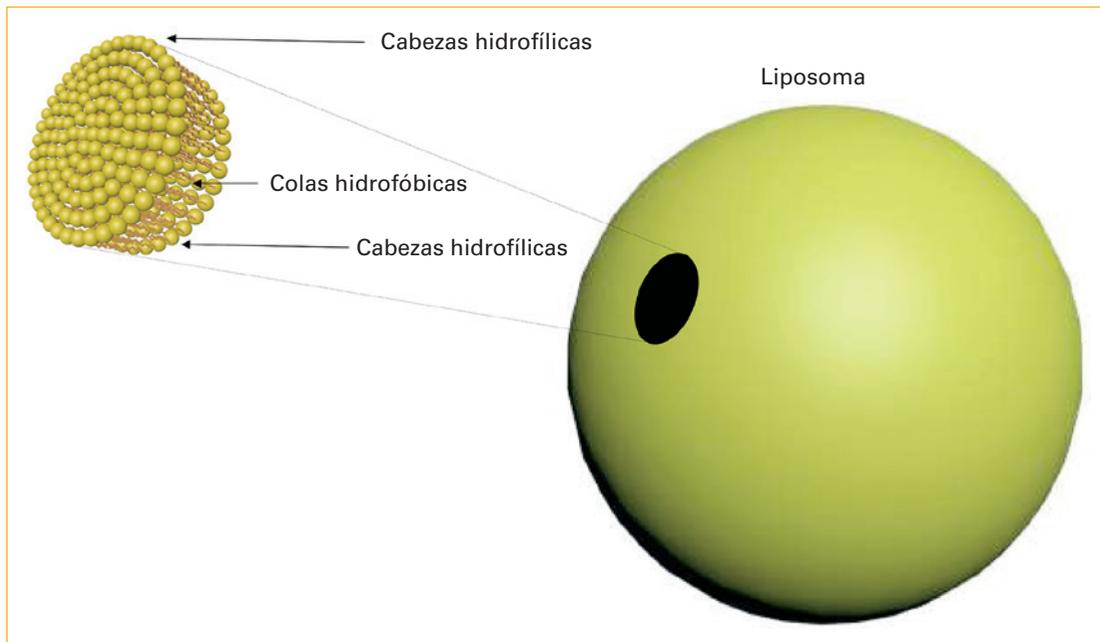


Figura 1. Liposoma y corte de la bicapa lipídica: tanto en el exterior como en el interior se encuentran las cabezas hidrofílicas; las colas hidrofóbicas están ubicadas entre las cabezas hidrofílicas. Estos dos sitios pueden ser utilizados para encapsular medicamentos. Fuente: elaboración propia.

Imaginemos una naranja: la cáscara sería la doble capa lipídica y los gajos son el contenido que queremos transportar; la cáscara protege al contenido. Es posible encapsular diversos tipos de sustancias tanto en el interior de los liposomas como entre la doble capa lipídica; en la analogía de la naranja, esto quiere decir que podríamos integrar sustancias en la misma cáscara. Además, se puede modificar la superficie de los liposomas para que, mediante los mecanismos o interacciones adecuadas, puedan ser dirigidos a tejidos específicos en el organismo.

Los liposomas se clasifican por su tamaño, función o composición (véase la Tabla 1). Una de las características físicas que permite describir a los liposomas es su lamellaridad, la cual se refiere a la cantidad de dobles capas lipídicas que contienen.

■ **Métodos de fabricación de liposomas**

■ La construcción y el diseño en el laboratorio de los liposomas se ha inspirado en estructuras que ya existen en los seres vivos. Estas estructuras, conocidas

Tabla 1. Clasificación de los liposomas por sus características (Pattni, y cols., 2015)

Por su lamellaridad y tamaño	Por su composición
Vesículas multilamelares (VML) >500 nm	Liposomas convencionales
Vesículas olilamerales (VOL) 100-1 000 nm	Liposomas pegilados (se agrega una modificación en la superficie de los liposomas para tener mayores tiempos de circulación al ocultar su presencia en el cuerpo humano y evitar su eliminación)
Vesículas enormes unilamelares (VEU) >1 000 nm	Liposomas catiónicos usados en transfección; es decir, la introducción de ácidos nucleicos en las células
Vesículas grandes unilamelares (VGU) >100 nm	Sensibles a estímulos exteriores (por ejemplo, cambio de pH)
Vesículas pequeñas unilamelares (VPU) 20-100 nm	Inmunoliposomas (químicamente se incorporan anticuerpos en la superficie que ayudan a los liposomas a localizar de manera específica ciertos tejidos; por ejemplo, tumores)
Nanopartículas liposomales (NPL) 20-100 nm	Liposomas para imagenología médica

como vesículas, son capaces de encapsular macromoléculas orgánicas de diversos tipos. Estas vesículas incluyen a los lisosomas, los endosomas, los exosomas y las membranas celulares, entre otras.

En forma espontánea y bajo ciertas circunstancias, los lípidos forman liposomas, pero en el laboratorio muchos liposomas se sintetizan con lípidos modificados que no existen de manera natural y que son capaces de emitir fluorescencia, por ejemplo, o bien pueden contener agregados bioactivos con diversos usos en imagenología, **transfección** y liberación de fármacos.

Los avances científicos en los últimos 50 años han hecho de la fabricación de liposomas una de las áreas más prometedoras en las nanociencias, debido a su impacto biomédico y biotecnológico (Pattini y cols., 2015). La capacidad de los liposomas de encapsular diversas sustancias está intrínsecamente relacionada con las propiedades fisicoquímicas de su superficie, dado que es posible agregar moléculas o compuestos que son capaces de identificar sustratos específicos y asociarse a ellos.

En uno de los métodos estándares de fabricación de liposomas, en una primera fase, se utiliza un solvente orgánico como el etanol con fosfolípidos disueltos y se mezcla con agua, que es un solvente polar. Ante el cambio de polaridad causado por la difusión del etanol en el agua, los fosfolípidos forman agregados en forma de discos; después, cuando la polaridad alcanza un punto crítico –y para reducir la exposición de las colas hidrofóbicas al agua–, los fosfolípidos se autoensamblan en esferas, al do-

blar la estructura en forma de disco (véase la Figura 2). Esto incrementa, primero, la energía libre del sistema debido a las contribuciones de la energía de doblado y, después, la disminuye a medida que las orillas desaparecen (Patil y Jadhav, 2014).

En un segundo método, el solvente orgánico en el cual están disueltos los lípidos se evapora y deja capas muy delgadas y secas en el fondo del recipiente. Después, se agrega un solvente polar (por ejemplo, agua) y la mezcla es agitada; de esta manera, las capas sucesivas de lípidos son removidas del fondo del contenedor y se autoensamblan en forma de liposomas (véase la Figura 3).

Transfección

La introducción de ácidos nucleicos en las células.

Liposomas para localizar tumores y tejidos enfermos

Los liposomas pueden localizar tumores y tejidos enfermos por medio de mecanismos pasivos y activos. Un mecanismo pasivo es aquel que toma ventaja de la geometría y dimensiones de las nanopartículas y del tejido objetivo para lograr una máxima acumulación. En contraste, los mecanismos activos usan atracciones intermoleculares para unir una nanopartícula con un sustrato de manera específica.

Un mecanismo pasivo ampliamente utilizado en aplicaciones médicas aprovecha los espacios formados por el crecimiento descontrolado de nuevos vasos sanguíneos en los tumores sólidos. Estos espacios permiten que los liposomas que circulan en la sangre puedan penetrar los tumores de manera selectiva; para que un liposoma pueda utilizar este

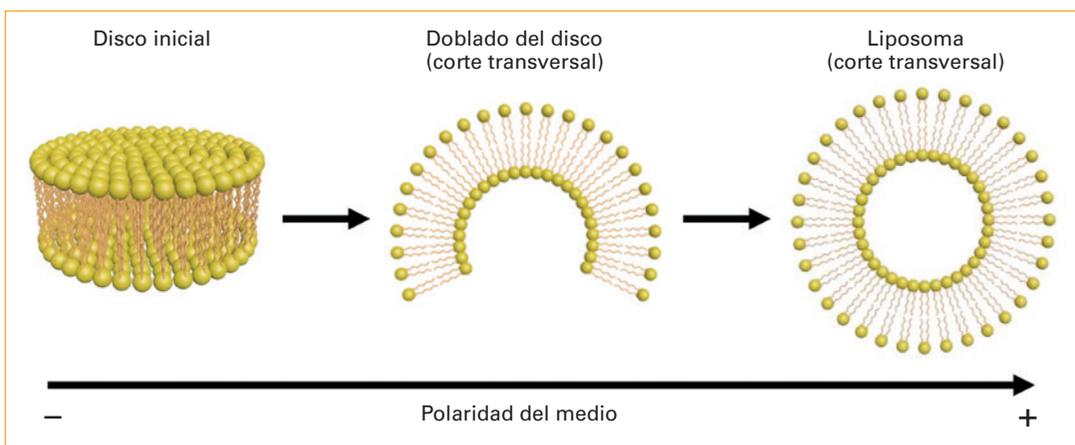


Figura 2. Los lípidos primero forman una doble capa lipídica en forma de disco; después se cierran en forma de esferas, debido al aumento de la polaridad del medio. Fuente: elaboración propia.

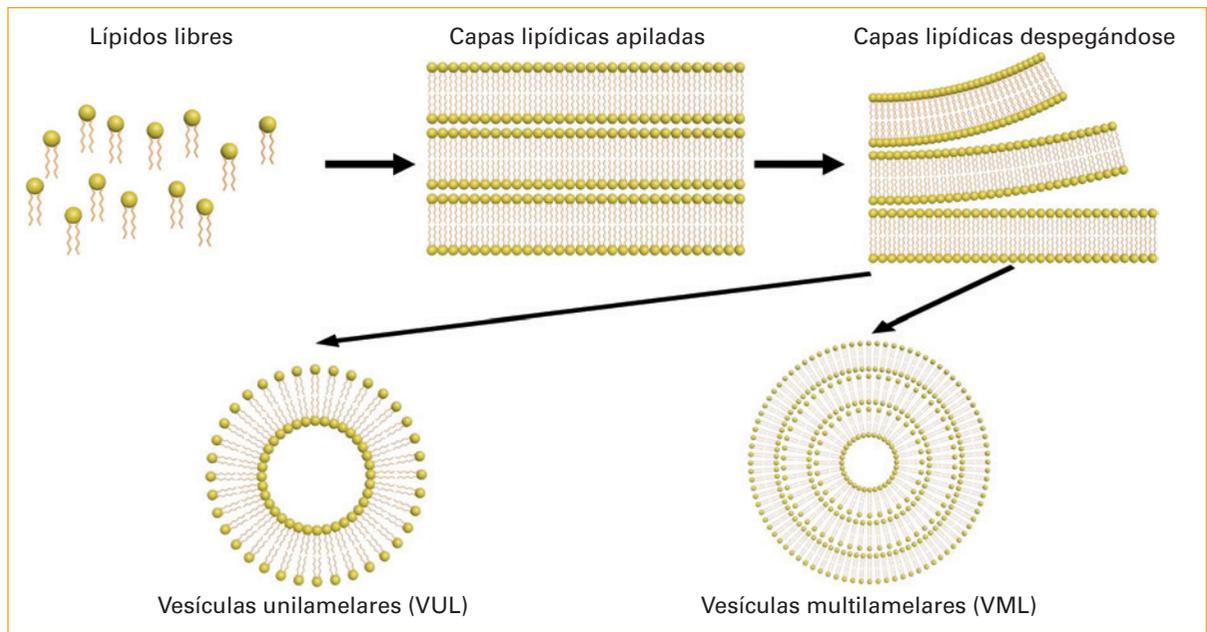


Figura 3. Los lípidos libres primero forman capas lipídicas apiladas en el fondo del recipiente; una vez que el solvente es removido, estas capas se despegan al ser rehidratadas y forman vesículas unilamelares o multilaterales. Fuente: elaboración propia.

mecanismo, su diámetro debe ser alrededor de 100 nanómetros (Matsumura y Maeda, 1986), lo cual es unas mil veces más pequeño que el grosor de un cabello humano. Este mecanismo también es conocido como efecto de permisividad mejorada; gracias a él, la eficacia de diversos medicamentos contra el cáncer se ha incrementado, ya que la concentración de la sustancia aumenta en el tumor, mientras que se ve reducida en los tejidos sanos, con lo cual crece la ventana terapéutica y se evitan efectos nocivos (Gabizon y cols., 1994).

Por otra parte, los bloques estructurales de los liposomas, llamados lípidos **anfifílicos**, permiten agregar ligandos como polímeros, proteínas y nutrientes como los folatos, que nuestro cuerpo necesita en pequeñas cantidades para funcionar y mantenerse sano (véase la Figura 4). Estos ligandos ayudan a los liposomas a enlazarse de manera específica, pues incrementan su capacidad de distinguir entre tejidos enfermos y sanos. En el caso de los folatos, éstos ayudan de cierta manera a “engañar” a las células y provocar que “se coman” (endociten) a los liposomas, lo que ayuda a estos últimos a liberar sus contenidos dentro de las células para incrementar la eficacia.

Uno de los primeros usos de los liposomas con ligandos fue la encapsulación de sustancias terapéu-

ticas (Gregoriadis, 1973). En un comienzo, la interacción de estas vesículas con el cuerpo humano era poco conocida. El primer obstáculo fue que los liposomas eran filtrados rápidamente por el hígado y el bazo. Tamaños mayores a 200 nm tienen tiempos de circulación reducidos; por otra parte, aun con tamaños entre 20 nm y alrededor de 200 nm, las partículas son limpiadas por el sistema mononuclear fagocítico, que “etiqueta” a los liposomas para su destrucción, ya que básicamente “se come” todas aquellas sustancias que pueden ser nocivas en nuestro cuerpo.

Hace tiempo se descubrió que al agregar un polímero llamado polietilenglicol (mediante pegilación) es posible crear liposomas sigilosos, los cuales evitan ser marcados para su destrucción y, por lo mismo, pueden circular por más tiempo en el organismo (Allen y Cullis, 2013). Este descubrimiento abrió las puertas a nuevos medicamentos encapsulados, como el Doxil®, el cual se usa para el tratamiento contra el cáncer. Hoy se llevan a cabo pruebas clínicas de varias formulaciones que usan liposomas como vehículo de liberación.

■ **Aplicaciones futuras de los liposomas**

■ Los liposomas que identifican y atacan a los tejidos enfermos se parecen cada vez más a la idea propuesta

Anfifílico ▶ Propiedad de una molécula de ser hidrofílica (tiene una gran afinidad por el agua) y lipofílica (afinidad por las grasas).

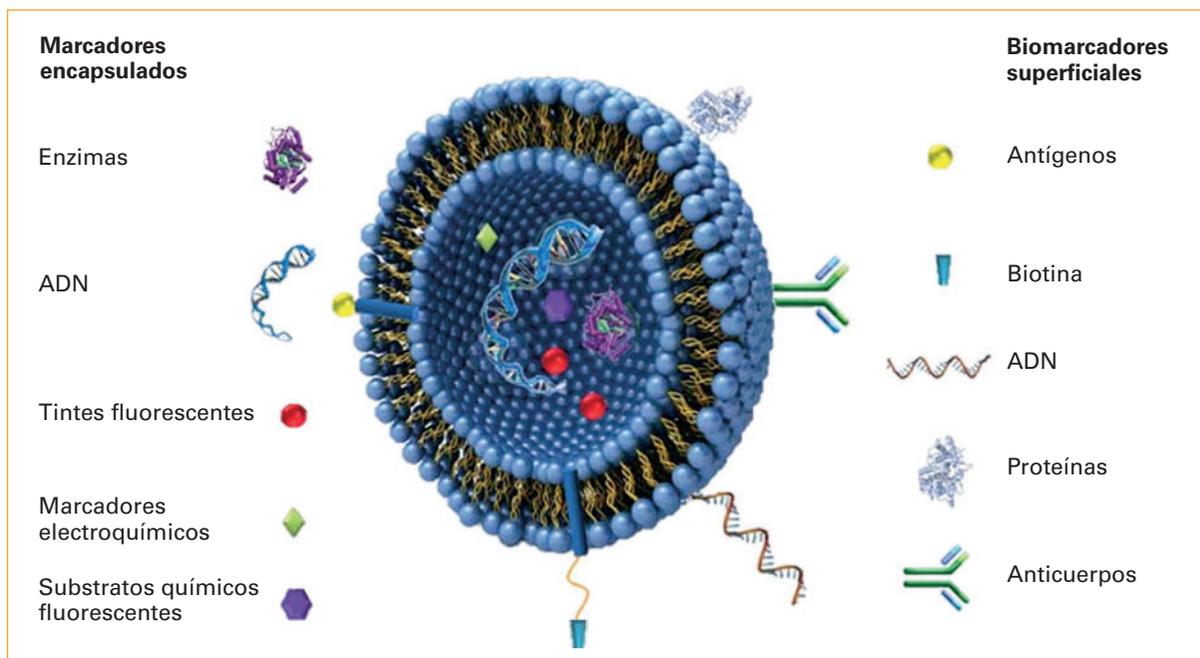


Figura 4. Diferentes sustancias que pueden ser encapsuladas en los liposomas, así como modificaciones posibles a la superficie. Fuente: Liu y Boyd (2013), con permiso de la Real Sociedad de Química.

por el médico alemán Paul Ehrlich: “la bala mágica”, capaz de ser disparada únicamente contra los agentes que provocan una enfermedad. Los liposomas pueden ser utilizados para una gran variedad de aplicaciones y nuevas formulaciones con el objetivo de manipular de manera íntima los mecanismos biológicos y reducir los daños al organismo.

La nanotecnología es uno de los campos de conocimiento científico más interesantes en la actualidad; en conjunto, la física, la química, la medicina y la biología molecular encuentran vastos usos de la ciencia básica y sus aplicaciones, que han alcanzado incluso a la mejor ciencia ficción. La piedra filosofal de la medicina está cada vez más cerca y quizá el futuro científico o científica que dé el último gran impulso necesario a esta interesante rama del conocimiento hoy está leyendo este artículo.

Rubén Rodrigo López Salazar

Research Institute of the McGill University Health Centre.
ruben.lopezsalar@mail.mcgill.ca

Luis Olivares Quiroz

Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
luis.olivares@uacm.edu.mx

Lecturas recomendadas

- Allen, T. M. y P. R. Cullis (2013), “Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications”, *Adv Drug Deliv Rev*, 65(1):36-48.
- Bangham, A. D., M. M. Standish y J. C. Watkins (1965), “Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids”, *Journal of Molecular Biology*, 13(1):238-252.
- Gabizon, A., R. Catane, B. Uziely, B. Kaufman, T. Saffra, R. Cohen, F. Martin, A. Huang y Y. Barenholz (1994), “Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes”, *Cancer Research*, 54(4):987-992.
- Gregoriadis, G. (1973), “Drug entrapment in liposomes”, *FEBS Letters*, 36(3):292-296.
- Liu, Q. y B. J. Boyd (2013), “Liposomes in biosensors”, *Analyst*, 138(2):391-409.
- Matsumura, Y. y H. Maeda (1986), “A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs”, *Cancer Research*, 46(12):6387-6392.
- Patil, Y. P. y S. Jadhav (2014), “Novel methods for liposome preparation”, *Chemistry and Physics of Lipids*, 177:8-18.
- Pattni, B. S., V. V. Chupin y V. P. Torchilin (2015), “New Developments in Liposomal Drug Delivery”, *Chemical Reviews*, 115(19):10938-10966.