



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
APLICACIÓN DE NANOVECTORES EN EL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO DE PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS**

Autora: Zizela Arlindo Pascual

Fecha: 30/06/2019

Tutora: Begoña Elorza Barroeta

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	NANOMEDICINA	3
1.2	NANOVECTORES MÁS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	5
1.2.1	Liposomas.....	5
1.2.2	Micelas poliméricas.....	5
1.2.3	Dendrímeros.....	6
1.2.4	Nanopartículas	6
1.2.5	Nanotubos de carbono.....	7
1.2.6	Puntos cuánticos	7
2	OBJETIVOS	7
3	MATERIAL Y MÉTODOS	8
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1	RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA	8
4.1.1	Mecanismos de resistencia a múltiples fármacos (MDR)	9
4.2	EFEECTO EPR.....	9
4.3	TARGETING PASIVO	10
4.4	TARGETING ACTIVO	10
4.5	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN ONCOTERAPIAS	11
4.5.1	Sistemas sensibles a estímulos internos para la liberación controlada.....	11
4.5.2	Sistemas sensibles a estímulos externos para la liberación controlada	12
4.6	INMUNOLIPOSOMAS	13
4.7	TERAPIAS GÉNICAS	13
4.8	VACUNAS CONTRA EL CÁNCER.....	14
5	EJEMPLOS DE FÁRMACOS APROBADOS O EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	15
6	CONCLUSIONES	16
7	BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

Las patologías oncológicas se describen como una proliferación celular incontrolada. Abarcan numerosas y diferentes enfermedades multifactoriales en las cuales existen alteraciones genéticas. Por lo tanto, los tratamientos oncológicos enfocan las terapias a inducir daños en el material genético de las células cancerosas. Los agentes quimioterápicos provocan elevados efectos secundarios y toxicidad. Además, presentan complicaciones como baja biodisponibilidad, resistencias y escasa sensibilidad. La nanomedicina es una ciencia que trabaja a nivel biomolecular empleando nanoestructuras e ingeniería en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades. El principal objetivo de la nanoterapia en cáncer es dirigir los fármacos hacia el tumor y aumentar su biodisponibilidad, consiguiendo incrementar la eficacia y disminuir la toxicidad de éstos. El éxito de la nanoterapia en cáncer se basa en el efecto EPR (Enhanced Permeability and Retention) y el targeting, gracias a los cuales aumenta la biodisponibilidad y la retención del fármaco en el tejido tumoral. Además, estos sistemas permiten llevar a cabo sistemas de liberación controlada y la funcionalización de los vectores. Todas estas particularidades de la nanoterapia oncológica pretenden alcanzar mejores resultados quimioterápicos, evitar los mecanismos de resistencias desarrollados por el tumor y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: "Cáncer", "Nanoterapia", "Nanocarriers drug delivery", "Nanoparticles".

ABSTRACT

Oncological pathologies are described as an out of control cellular division. This group of diseases include different pathologies that regard genetic alterations. Therefore, the oncological treatments focus their therapies on causing damages to the genetic material of the cancer cells. The chemotherapy agents provoke several secondary effects and high toxicity. They also present several issues as low bioavailability, resistance and sensibility. Nanomedicine is a science that works at a biomolecular window applying nanostructures and engineering in the diagnose and treatment of the diseases. The main objective of the nanotherapy in cancer is focusing the drugs towards the mass cells and increasing its bioavailability, reaching a increase of the efficiency and a decrease on its toxicity. The succes in nanotherapy is due to the known as EPR effect (Enhanced Permeability and Retention) and the targeting of it. Thus, this systems allow the use of controlled liberation systems and the right use of the vectors. All this characteristics of the oncologic nanotherapy are being used to achieve better results on chemotherapy drugs, and to evade the resistance mechanisms developed by the cancer and making the patients quality of life much better.

Keywords: "Cáncer", "Nanoterapia", "Nanocarriers drug delivery", "Nanoparticles".

1 INTRODUCCIÓN

Actualmente, con el término *cáncer* conseguimos englobar más de 200 enfermedades multifactoriales diferentes que tienen como denominador común una proliferación celular incontrolada. Queda caracterizado por el fallo o la ausencia de los mecanismos de control normales que gobiernan velando por la proliferación y la diferenciación celulares adecuadas, alcanzando la supervivencia celular. El arranque de procesos tumorales surge como consecuencia de alteraciones genéticas y epigenéticas. Por lo tanto, la mayor parte de tratamientos van enfocados a actuar induciendo daño a nivel genético en las células cancerosas. El tratamiento de las enfermedades neoplásicas se lleva a cabo dependiendo del estadio de la enfermedad. Éste, se aborda con cirugía (extirpación del tumor), radioterapia (radiación para destruir o dañar las células cancerosas) y quimioterapia. Dentro de los quimioterápicos encontramos tratamientos citotóxicos, hormonales e inmunoterapias.

Debido a diversas causas, los resultados de la aplicación de quimioterápicos en procesos oncológicos pueden ser desfavorables o hacer que el paciente no alcance una buena calidad de vida. Un antineoplásico ideal es aquel que va dirigido a las células malignas, es por esto por lo que entre las principales complicaciones de la quimioterapia nos encontramos la incorporación limitada al tejido tumoral, la baja sensibilidad de éste hacia el fármaco y la resistencia desarrollada por células cancerosas. Todas las complicaciones citadas sobre el tratamiento del cáncer, junto con los elevados datos epidemiológicos de mortalidad que genera la enfermedad, lo han convertido en un problema de salud que requiere de manera imprescindible el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico para conseguir una detección precoz y de tratamientos que permitan aumentar notablemente la supervivencia de los pacientes, mejorando a su vez su calidad de vida (1).

1.1 NANOMEDICINA

La nanotecnología engloba múltiples disciplinas cuyos objetivos son el estudio, el diseño, la síntesis y la aplicación de materiales y sistemas funcionales a través del control de la materia a nivel de la nano escala (2,3). De la aplicación de la nanotecnología a las ciencias de la salud nace la Nanomedicina. Como dice el autor J. L. Jato (3) “organismos como el U.S. National Institute of Health U.K. Royal Society and Royal Academy of Engineering y la European Science Foundation hayan acuñado el término de Nanomedicina cuyo objetivo sería “el control, la reparación y la mejora integral de todos los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular con dispositivos de ingeniería y nanoestructuras para lograr beneficios médicos”.

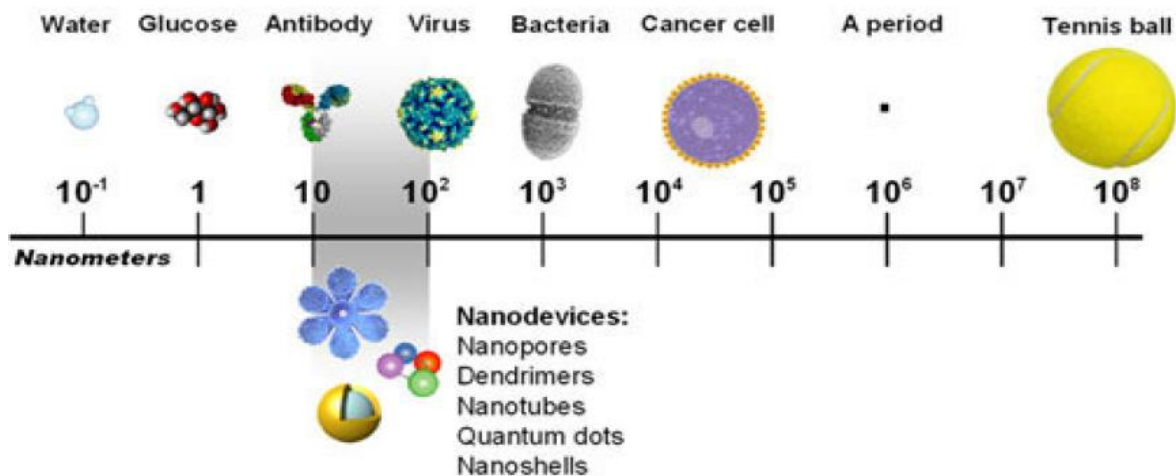


Figura: Nanoescala (UIMP)

A su vez, esta ciencia se puede subdividir en tres campos de investigación: el **nanodiagnóstico** para lograr una detección de la enfermedad en estadios tempranos, la **nanoterapia** que conduce a la liberación controlada y dirigida de principios activos en las zonas afectadas y la **medicina regenerativa** que busca reemplazar tejidos y órganos dañados (4). Podemos clasificar los nanovectores o nanocarriers según su composición en (5):

- **Nanovectores orgánicos** (material polimérico): Nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco.
- **Nanovectores inorgánicos**: nanopartículas de sílica mesoporosa, de óxidos metálicos, nanotubos de carbono y quantum dots.

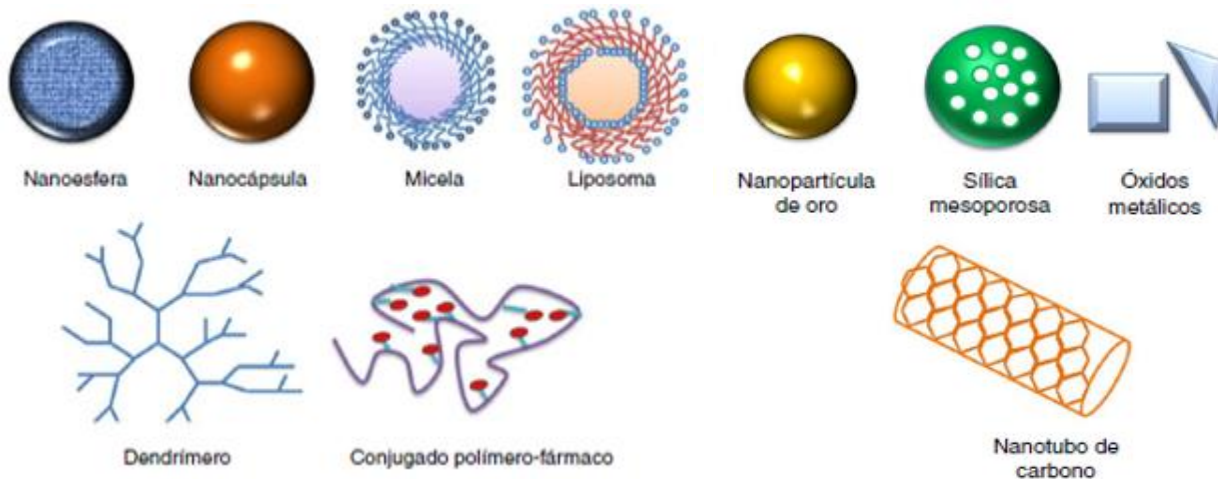


Figura: Nanoestructuras orgánicas e inorgánicas(5)

Tipos de nanoestructuras empleadas como sistemas de liberación de fármacos:

- **Nanocarrriers lipídicas** (liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas enmascarados)
- **Nanocarrriers basados en polímeros** (nanopartículas poliméricas, micelas, nanopartículas con albumina)
- **Nanocarrriers inorgánicos** (nanopartículas de sílica)
- **Nanocarrriers virales**
- **Conjugados polímero-fármaco** (anticuerpos monoclonales-fármaco, polímero conjugado con el fármaco, polímero con proteínas conjugadas)

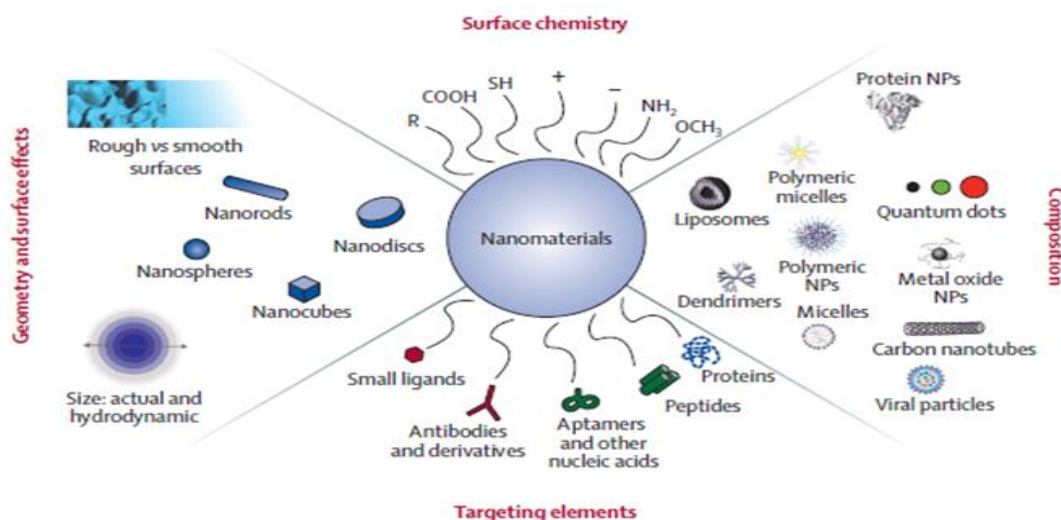


Figura: Clasificación de nanocarriers(6)

El objetivo primordial de la nanoterapia es incrementar la eficacia de los fármacos y a su vez disminuir la toxicidad y efectos secundarios que éstos puedan causar en el organismo. Para ello se tienen que obtener nanocarriers, los cuales son vectores que transportaran de manera dirigida, hacia el tumor en este caso, los fármacos citostáticos convenientes.

Cuando el tratamiento requiere de administración endovenosa lo más correcto será el empleo de las nanopartículas, ya que su tamaño es mucho menor que los capilares más finos. Por lo tanto, con el uso de nanopartículas en estos casos se evitará la formación de agregados y se verá impedida la formación de émbolos o trombos (7).

1.2 NANOVECTORES MÁS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

1.2.1 Liposomas

Presentan disposición vesicular esférica de aproximadamente 100-200 nm delimitados por una membrana lipídica que se asemeja a la celular. Se caracterizan por presentar una encapsulación eficaz, ya que permiten incluir en su estructura moléculas de bajo peso molecular (proteínas y péptidos), citoquinas e inmunomoduladores y material genético, así como moléculas hidrófilas, hidrófobas y anfóteras, y aceptan un amplio intervalo de pka. Además, la utilización de liposomas conlleva a disminuir la concentración mínima de fármaco necesaria para alcanzar niveles terapéuticos, lo cual hace que se vean directamente reducidos los efectos tóxicos del fármaco administrado. Sus características fisicoquímicas y sus dimensiones les dan la capacidad de circular, penetrar y difundirse de manera óptima (8). A lo largo de estos años se ha probado la utilidad de los liposomas como nanovectores con gran número de citostáticos consiguiéndose los mejores resultados en cuanto a disminución de la toxicidad en el transporte de antraciclinas. Un ejemplo claro de liposomas es el Doxil® (doxorubicina) aprobado por la FDA en 2005 (9).

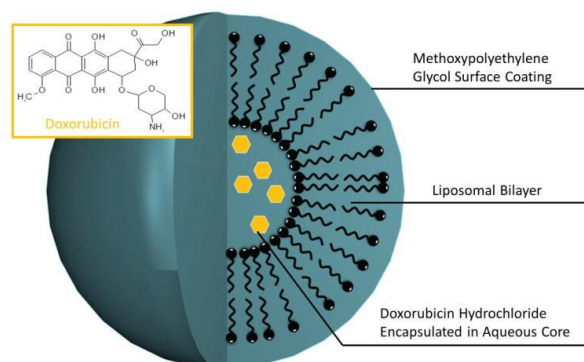


Figura: Doxorubicina liposomal pegilada (10)

1.2.2 Micelas poliméricas

Estructuras esféricas que pueden llegar a alcanzar tamaños de hasta 100 nm de diámetro y se generan espontáneamente tras un auto-ensamblado de bloques copoliméricos anfifílicos. Estas micelas son sistemas perfectos para transportar fármacos hidrófobos (8). Los bloques de copolímero se irán enlazando, dando lugar a la formación de la micela. De este modo queda un núcleo en el que irá asociado el fármaco (3). Presentan una gran capacidad de encapsulación, buena estabilidad en sangre y elevada capacidad de carga.

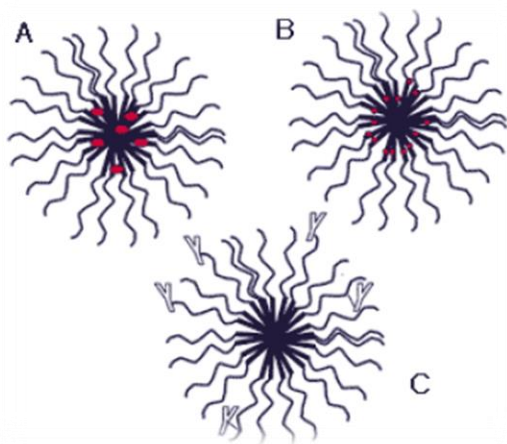


Figura: tipos de micela (Universidad de Navarra)

1.2.3 Dendrimeros

Son estructuras esféricas poliméricas que presentan numerosas ramificaciones. Se caracterizan por un núcleo, una zona intermedia de capas concéntricas y la superficie con una elevada densidad de grupos funcionales (8).

1.2.4 Nanopartículas

Las nanopartículas empleadas como vectores de medicamentos son sólidos coloidales, es decir, sistemas dispersos en los cuales las partículas tienen un tamaño de 1 a 1000 nm. De forma general se usan las partículas de tamaños menores de 200 nm, ya que a partir de este tamaño puede darse una respuesta inmunogénica por la cual las nanopartículas sufrirían un aclaramiento llevado a cabo por las células Kupffer (7). Estas nanopartículas pueden estar compuestas por polímeros sintéticos, semisintéticos o naturales. El fármaco de interés irá disuelto, encapsulado, adsorbido o adherido en ellas. Este tipo de vector se divide en dos clases dependiendo del proceso de elaboración que se lleve a cabo:

- **Nanoesferas:** De matriz polimérica en la cual el principio activo está disperso.
- **Nanocápsulas:** Presentan un núcleo oleoso que contendrá el principio activo rodeado de una cubierta polimérica (5).



Figuras: Izquierda: Nanoesferas. Derecha: Nanocápsulas. Temario UCM: Sistemas de liberación de fármacos)

El uso en medicina de estas nanopartículas podría solucionar problemas asociados a la solubilidad, biodisponibilidad, inmuno-compatibilidad y citotoxicidad de medicamentos de uso tradicional.

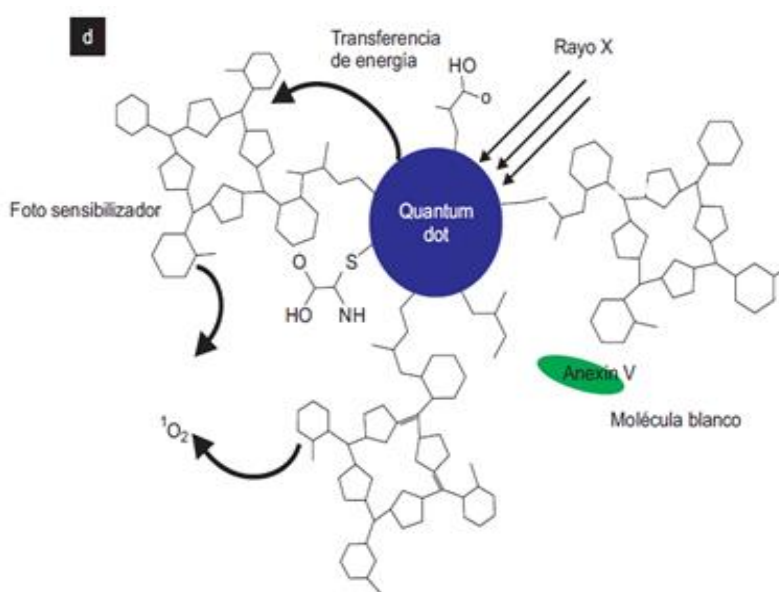
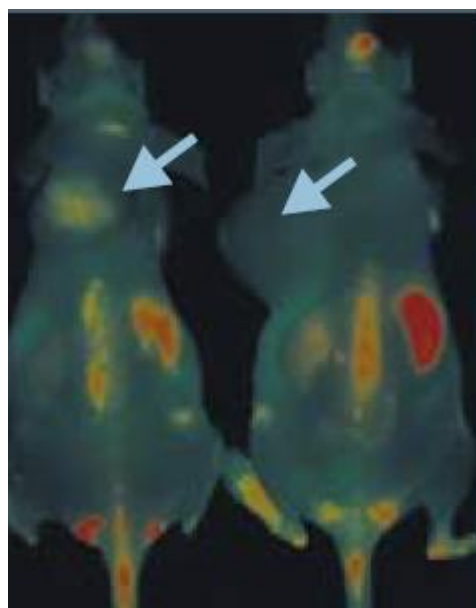
1.2.5 Nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono son moléculas cilíndricas huecas formadas al enrollar una o varias capas de grafeno. Tienen capacidad termodinámica y presentan conductividad eléctrica. Estos vectores consiguen penetrar en la célula diana y depositar en su citoplasma el fármaco que portan. Por ende, son buenos nanocarriers para administrar los ARN de corta interferencia en terapia génica.

Dependiendo del modo en que lleve incorporadas las moléculas de fármaco distinguimos tres tipos de interacción entre el nanotubo y los componentes activos: a) adhesión en las paredes exteriores, b) uso de nanotubos como nano catéteres y c) absorción porosa dentro de la malla (11).

1.2.6 Puntos cuánticos

Nanocristales formados por un núcleo y una cubierta inorgánicos con carácter semiconductor. Los elementos inorgánicos con los que se construyen pertenecen a los grupos II y IV o II y V de la tabla periódica consiguiendo buenos niveles de emisión de fluorescencia desde longitudes de onda visibles hasta el IR. Gracias a esta característica los quantum dots son muy útiles en el diagnóstico por imagen de patologías tumorales (12). A parte de ser excelentes para el diagnóstico por imagen, estos vectores también pueden emplearse en la terapia oncológica gracias a que actúan como coadyuvantes de fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica (13).



Figuras: Visualización de tumor con quantum dots. /Mecanismo como coadyuvantes en fotodinámica (13).

2 OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido situar la principal problemática en la terapia del cáncer, definir la implicación de la nanomedicina en los campos de diagnóstico, terapéutica y regeneración en procesos oncológicos y describir los tipos de vectores de medicamentos aplicados en el tratamiento del cáncer. Además, se han planteado los mecanismos en los que se basan los buenos resultados de la nanoterapia en cáncer y las ventajas que aportan en comparación a tratamientos convencionales.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Con el propósito de alcanzar los objetivos esbozados en esta revisión, se ha llevado a cabo una estrategia de búsqueda bibliográfica dentro de un marco periódico reciente. La búsqueda se realizó en bases como, Elsevier, Sciencedirect, PubMed, Google académico, OMS, Scopus y Springer. Además de las publicaciones seleccionadas, se ha incluido referencias pertenecientes al Instituto Nacional del Cáncer, el temario de la asignatura Sistemas de Liberación de Fármacos del Grado en Farmacia de la UCM, imágenes de apuntes del Máster de Descubrimiento de Nuevos Fármacos de la Universidad de Navarra y fuentes primarias.

La búsqueda se realizó en inglés y castellano, introduciendo los siguientes términos: "Nanocarriers", "liposomas", "Epr", "Cáncer", "Nanoscience", "Nanoterapia", "Applications of nanoparticles", "Nanovectores", "Targeting", "Nanocarriers drug delivery", "Nanoparticles", "Goldnanoparticles", "Nanopartículas".

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la aplicación de los vectores se desea: disminuir la toxicidad que los tratamientos tradicionales ocasionan en los tejidos normales sanos e incrementar de manera pronunciada la cantidad de fármaco localizado en la zona tumoral. De este modo, gracias a la selectividad que nos otorgan las nanoestructuras por el tumor conseguimos mayores niveles de efectividad (14).

Los fármacos, una vez en nuestro organismo siguen todos los pasos de la serie LADME. Según el modelo farmacocinético un nanocarrier puede seguir tres caminos diferentes. Por una parte, pueden sufrir aclaramiento por el sistema reticular endotelial en hígado, bazo y médula roja (*nanocarriers convencionales*) o bien quedar unidos a proteínas plasmáticas (*leaky nanocarriers*). En estos dos casos la biodisponibilidad es menor, dando como resultado baja eficacia del tratamiento. Por otra parte, se puede disminuir el tamaño (*steath nanocarriers*) consiguiendo un incremento de la estabilidad y una baja dispersión, logrando de esta forma que el fármaco pase más tiempo circulando por el organismo (15).

Existe una correlación directa entre el tiempo de circulación del nanocarrier y la captación por parte del tumor, por lo tanto, se habrá conseguido una acusada efectividad y selectividad.

4.1 RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA

Tanto la resistencia natural como la adquirida son uno de los principales problemas a la hora de aplicar los tratamientos en cáncer. Dependiendo de la etiología se distinguen tres tipos de resistencias (11):

- **Resistencia cinética:** Hace referencia a células tumorales que se mantienen en fase de crecimiento en meseta. Este problema se atajará con el empleo de cirugía o combinaciones de fármacos que ataquen a las células que se encuentren en fase Go o de reposo.
- **Resistencia bioquímica:** En este tipo de resistencia se engloban diversos mecanismos que las células tumorales desarrollan. Algunos ejemplos serían la disminución de la absorción del fármaco, disminuir el número de dianas farmacológicas, aumentar flujos de salida y elevar los sistemas de reparación del DNA dañado. En este grupo se ve incluida la resistencia a múltiples fármacos (MDR).

- **Resistencia farmacológica:** Puede ser causa de poca irrigación en el tejido tumoral, la aparición de erratas en la serie LADME (fallo en la absorción, el metabolismo y la excreción) y las interacciones.

4.1.1 Mecanismos de resistencia a múltiples fármacos (MDR)

Consisten en la aparición de resistencias por parte de las células tumorales después de repetir el tratamiento. Esto puede implicar que el tumor no solo se vuelva resistente al quimioterápico empleado, sino que también hacia otros fármacos similares. Las manifestaciones que más frecuentan son: la expresión de bombas de eflujo (ABC, que expulsan los agentes citotóxicos al exterior y destruyen sustancias extrañas presentes en las células), la generación de un microambiente tumoral y la activación de receptores.

Para combatir todos estos tipos de resistencias se encapsularán los fármacos en nanotransportadores desarrollando sistemas basados en el efectos EPR, se adicionará polietilenglicol para incrementar el tiempo de circulación sanguínea (targeting pasivo) y el uso de agentes de direccionamiento (targeting activo), entre otros (11).

4.2 EFECTO EPR

Para tratar una enfermedad como es el cáncer, es importante conocer sus puntos más frágiles. Tras muchos estudios, se ha llegado a la conclusión de que el crecimiento de un tumor requiere de manera imprescindible de la angiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido. Un tumor que se encuentra en formación y continuo crecimiento depende de vasos nuevos que le proporcionen nutrientes y oxígeno. La acusada angiogénesis de los tejidos tumorales ha sido una gran herramienta a la hora de crear nanocarriers para fármacos citostáticos. Esto es así gracias al efecto EPR (*Enhanced Permeability and Retention*) (16).

Este fenómeno, explica que la vascularización de un tumor es inmadura y en comparación a la de los tejidos sanos presenta un endotelio con fenestraciones o gaps. Por lo tanto, el tejido tumoral ostenta una permeabilidad incrementada en los vasos. Gracias a todo ello, los nanocarriers que transporten el citotóxico tendrán intensificada la capacidad de atravesar los endotelios de vasos tumorales.

Consecuentemente, incrementará su retención en la zona tumoral. Con este efecto, revelamos la ventaja que tienen los nanocarriers para alcanzar el tejido tumoral y conseguir mejores resultados terapéuticos (17). Además, otra opción es dirigir el tratamiento directamente a inhibir la angiogénesis tumoral para frenar su crecimiento. Para frenar la angiogénesis es necesario inhibir los receptores de los factores de crecimiento y de la $\alpha\beta_3$ integrina. Con ello conseguiríamos la apoptosis de las células formadoras de vasos sanguíneos. Por otra parte, el tratamiento con vectores de medicamentos se basa en el "targeting". Esto es la orientación o la vectorización del fármaco hacia la zona afectada.

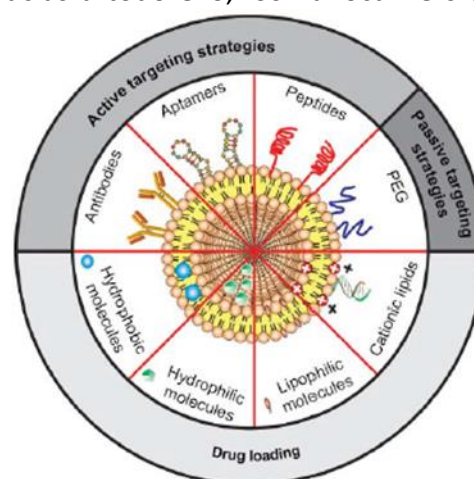


Figura: Representación de los tipos de targeting agents. Imagen tomada de la Universidad de Navarra.

En el tratamiento dirigido del cáncer se hace hincapié en la funcionalización de las nanopartículas. La funcionalización se logra conjugando la superficie de los nanocarriers con ligandos o moléculas capaces de unirse específicamente Ag, epítopos o receptores de membrana sobre expresados en las células tumorales. Esto conduce a terapias dirigidas que actuarán de manera selectiva en las zonas tumorales (18).

4.3 TARGETING PASIVO

El targeting pasivo está basado en el efecto EPR anteriormente citado. Consiste en que el fármaco y su respectivo vector alcancen el intersticio tumoral por simple extravasación a través de las fenestraciones del endotelio tumoral y consiga acumularse en la zona afectada. Este efecto se ve reforzado gracias a que la escasa irrigación linfática del tumor aumenta la retención del fármaco en el tumor. El targeting pasivo mejora el nanodiagnóstico precoz de tumores (incluso en los de menor dimensión) (8,9).

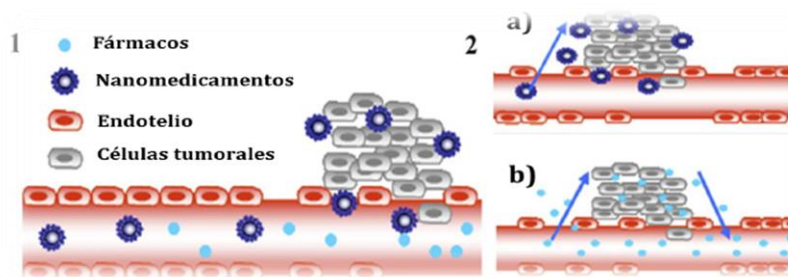


Figura: Targeting pasivo (Universidad Navarra)

4.4 TARGETING ACTIVO

En este caso, la acumulación del nanocarrier no se debe únicamente al efecto EPR, sino que están específicamente orientadas a la zona tumoral. El nanovector se consigue orientar adhiriendo en su superficie moléculas o ligandos que se unen específicamente a receptores sobre expresados en las células tumorales. Este tipo de targeting es de gran utilidad en nanoterapéutica, puesto que asegura una elevada concentración del fármaco en el tumor. La actividad neoplásica se ve fortalecida (8,9).

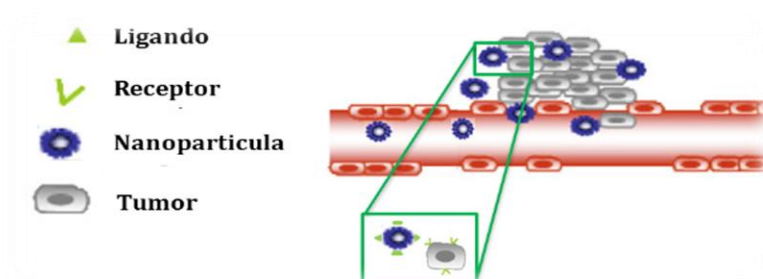


Figura: Targeting activo. (Universidad de Navarra)

4.5 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN ONCOTERAPIAS

4.5.1 Sistemas sensibles a estímulos internos para la liberación controlada

La intención de sensibilizar los nanovectores a la más mínima variación en el entorno una vez que se encuentra dentro del organismo conlleva a una alteración en sus propiedades. Estos cambios pueden manejarse para que el resultado de dicha alteración en el nanocarrier resulte en una protección del fármaco que contiene contra los cambios ocasionados y lo más importante, lleve a cabo la liberación del fármaco en el lugar diana. En este caso los cambios son fisiológicos de ciertas zonas del organismo como el pH del estómago y también consecuencias de procesos patológicos como el pH en las zonas tumorales.

NANOCARRIERS PH SENSIBLES

Se basa en la construcción de nanocarriers, como pueden ser los liposomas, empleando materiales sensibles a la más mínima variación ocurrida en el pH del organismo respecto al pH de 7,4 de la sangre.

Para que se den cambios conformacionales en los nanocarriers será necesario utilizar materiales con grupos carboxilo o sulfónicos que les conviertan en sensibles hacia pH ácidos y sales de amonio que les vuelvan sensibles hacia pH básicos (19). Los cambios que sufre el transportador van a facilitar su solubilidad e incluso la liberación del fármaco que carga en su interior. Además, con esta técnica se combate a la resistencia a los fármacos (favorecida por el pH y la situación de hipoxia que se dan en su microambiente) que presenta la zona tumoral (20).

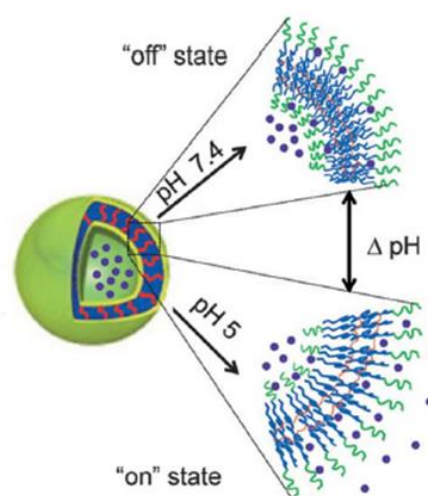


Figura: Liposoma pH sensible (U. de Navarra)

NANOCARRIERS TERMOSENSIBLES

Se trata de sistemas englobados en una membrana caracterizada por una temperatura de transición de fases del orden de 40°C. El polímero del cual esté formado el nanocarrier presentará una temperatura crítica de disolución. La disolución de estos se llevará a cabo mediante procesos de desestabilización de su estructura o bien de destrucción de esta. Cuando esta temperatura se vea sobrepasada el nanocarrier sufrirá su propia disolución, quedando de este modo liberado el fármaco. Dicho aumento de la temperatura se puede observar en las zonas internas de tumores y se puede adquirir además en zonas externas a las cuales se somete a fuentes caloríficas.

Este tipo de sensibilidad es típica de hidrogeles y polímeros. En 2004 la FDA aprobó el ProLieve Thermodilatation System® para la aplicación de liposomas termosensibles en la Hiperplasia Benigna de Próstata (9).

4.5.2 Sistemas sensibles a estímulos externos para la liberación controlada

En este caso, los nanocarriers serán sensibles a estímulos generados en el exterior del organismo. Estos estímulos serán aplicados de manera focalizada en el órgano o tejido diana y provocarán un cambio conformacional en el nanovehículo. Por lo tanto, la sensibilización del coloide del nanovehículo surge cuando el mismo sufra la influencia de un estímulo localizado. De este modo, se consigue una acumulación del fármaco en la zona diana y su consecuente liberación controlada. Quedan modulados parámetros del efecto farmacológico como vienen a ser la intensidad del efecto y su duración además de verse acotada la problemática biodistribución de los fármacos y sus consecuentes reacciones adversas en el organismo.

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Este tipo de nanopartícula se emplea en oncología no solo en terapéutica, sino que también como sistemas de diagnóstico por contraste de la enfermedad. Este tipo de nanopartículas están formadas a partir de metales con propiedades magnéticas como el hierro, el níquel y el cobalto. Se trata de terapias basadas en la orientación de nanopartículas mediante el empleo de fuerzas magnéticas. Por lo general, el metal va incluido en el núcleo de la nanopartícula con un recubrimiento. Una vez se le aplica el campo magnético externo, la nanopartícula es capaz de dirigir el fármaco hasta el tumor o tejido diana, conseguir la acumulación del fármaco en el interior de la diana y mantenerlo durante el tiempo necesario para que sea después liberado de manera lenta y controlada. Por otro lado, también se puede aplicar a este tipo de nanopartícula la hipertermia anteriormente explicada. Se ha demostrado que cuando se someten nanopartículas magnéticas a ciertos tipos de campos magnéticos con gradientes electromagnéticos alternos se produce el calentamiento de las mismas a temperaturas superiores a los 45°C. Si se aplica, habiéndose acumulado éstas en el interior del tumor la consecuencia serán daños irreparables en las células tumorales (21,22).

TERAPIAS FOTODINÁMICAS

Las terapias fotodinámicas consisten en el empleo de fármacos fotosensibles. En primer lugar se administra el fármaco en cuestión, y en segundo lugar se aplica irradiación mediante una fuente láser en la zona diana. Una vez que el fármaco fotosensible recibe la irradiación, sufre una activación que conlleva a una transferencia de energía al oxígeno molecular. Se generan entonces en la zona irradiada especies reactivas de oxígeno que a su vez causan apoptosis y necrosis de las células que se encuentran a su alrededor (23).

NANOPARTÍCULAS DE ORO

Las nanopartículas de oro (AuNPs) presentan propiedades fototérmicas muy características. Éstas consisten en la aplicación de luz láser (Rayo frecuencia) con el fin de que sufran una activación y desprendan calor. Las AuNPs no solo presentan la capacidad de generar una ablación localizada en el tejido tumoral por su emisión térmica sino que además, gracias a que son fototérmicas y a que generan especies de oxígeno reactivos, se pueden emplear en terapia fotodinámica. Pueden presentar variados tamaños y formas y se pueden funcionalizar con múltiples ligandos dependiendo del objetivo terapéutico que se quiera alcanzar (24,25).

4.6 INMUNOLIPOSOMAS

Se denominan liposomas silenciosos y se diseñaron de modo que forman complejos con moléculas de PEG, los lípidos que constituyen la membrana vesicular o ambos. Este tipo de liposomas se dirigen a un tejido u órgano diana al cual reconocen activamente. El reconocimiento se lleva a cabo gracias a que presentan en su estructura anticuerpos o fragmentos de anticuerpos unidos a su superficie que les otorgan de selectividad por el tejido o algunas células del organismo (26).

Este tipo de liposoma es muy utilizado en terapias oncológicas debido a que en la superficie de las células tumorales tienden a expresarse anticuerpos a los que pueden fijarse.

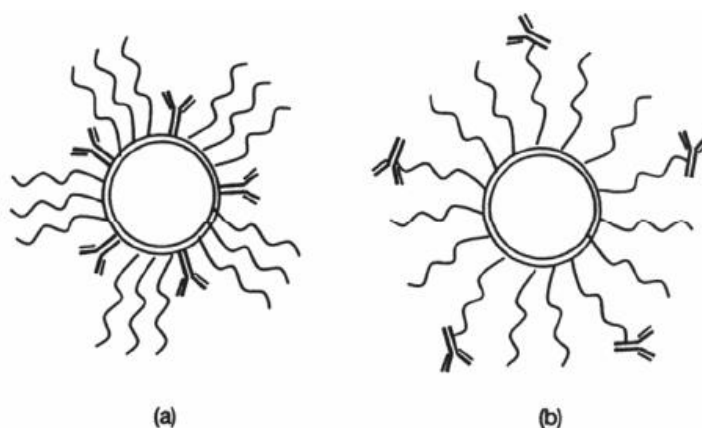


Figura : (a) Co-inmovilización del ligando entre las cadenas superficiales de PEG(3)
(b) Fijación del ligando a la cadena terminal de PEG(3)

4.7 TERAPIAS GÉNICAS

La terapia génica del cáncer ofrece grandes avances en la terapéutica contra enfermedades oncológicas. Se han desarrollado sistemas formados por material viral y no viral. La actuación mediante terapias génicas puede dividirse en dos vertientes: por un lado, la estimulación de respuestas antitumorales mediante la expresión de proteínas con acción terapéutica y por otro, suprimiendo la expresión de genes específicos del proceso tumoral.

Uno de los métodos para conseguir la supresión génica es el empleo de siRNA, el cuál conlleva al silenciamiento de genes sobre expresados en células tumorales o genes involucrados en la mitosis celular. Técnicas llevadas a cabo para lograrlo son: el auto ensamblado de microesferas de polietileno, la formación de conjugados de ácido nucléico-PEG resultando en micelas y la utilización de agentes que dan lugar a la formación de núcleos catiónicos (27).

Esta última técnica consiste en aprovechar el carácter aniónico de los ARNs, que junto con agentes que den lugar a núcleos catiónicos formarán un núcleo interno con la finalidad de neutralizar las cargas. De este modo el RNAsi quedará englobado en una micela que actuará como vector y le dirigirá al tumor (28).

4.8 VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

Las vacunas contra el desarrollo del cáncer han experimentado resultados más eficaces tras su introducción en el campo de la nanomedicina. Los componentes principales de estas vacunas suelen ser proteínas y péptidos pero la respuesta inmunitaria que inducen no alcanza los niveles esperados. El uso de este tipo de terapia en cáncer, suscita a que el sistema inmunológico reconozca marcadores antigénicos asociados a tumores, los cuales son expresados específicamente por las células cancerosas y las alcancen con el objetivo de lisarlas. A parte de las ventajas del uso de la nanoterapia en cáncer que hemos ido recopilando a lo largo de esta revisión, el éxito logrado en la inmunoterapia del cáncer se debe al empleo de adyuvantes auxiliares incluidos en la nanopartícula. Éstos se encargan de que la respuesta inmune sea mas elevada en comparacion a las vacunas tradicionales. Gracias a la vectorización de vacunas contra el cáncer tanto la toxicidad como los efectos secundarios se ven disminuidos y por lo contrario, la especificidad se ve incrementada (29). Un claro ejemplo es el Stimuvax que se encuentra en fase clínica III de ensayos para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en Asia.

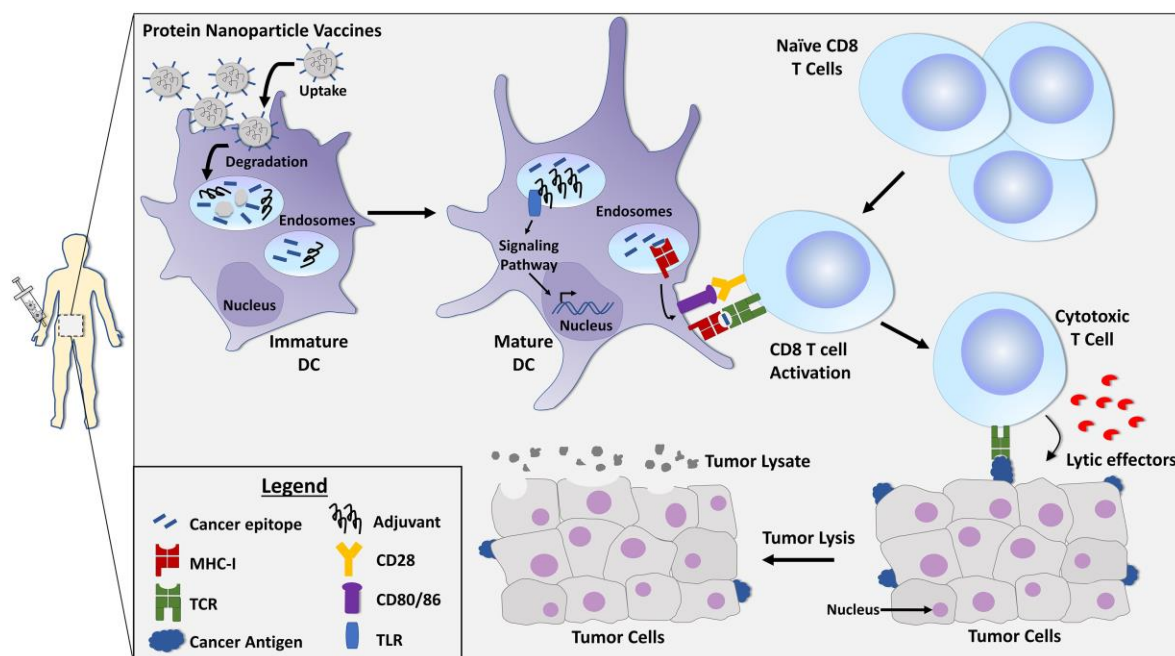


Figura: Mecanismo de acción de vacunas con nanopartículas contra células cancerosas (29) .

5 EJEMPLOS DE FÁRMACOS APROBADOS O EN ENSAYOS CLÍNICOS

LIPOSOMAS			
Doxil	Doxorubicina	Cáncer de ovario, mama y sarcoma de Kaposi	Aprobado 2005
Myocet	Doxorubicina	Cáncer de mama metastásico en mujeres adultas	Aprobado en 1995 por la EMA
DaunoXome	Doxorubicina	Sarcoma de Kaposi	Aprobado 1996
Onco-TCS	Vincristina	Varios tipos de linfoma, leucemia y melanoma	Aprobado 2004
NANOPARTÍCULAS			
Abraxane	Paclitaxel	Cáncer de mama	Aprobado 2005
Pancem	Metoxiestradiol	Cáncer ovárico y glioblastoma multiforme	Fase III
Livatag	Doxorubicina	Hepatocarcinoma	Fase I/II
CONJUGADOS			
Zinostatin	SMANCS	Carcinoma hepatocelular	Aprobado 1990
Oncaspar	L-asparaginasa	Leucemias	Aprobado 1994
Opaxio	Paclitaxel	Cáncer de mama/ovario	Fase III
Prothecan	Campotecina	Cáncer gástrico	Fase II
MICELAS			
Genexol-PM	Paclitaxel	Cáncer páncreas	Fase III
Nanoxel-PM	Docetaxel	Cáncer mama	Fase II

6 CONCLUSIONES

En las últimas décadas, los avances logrados dentro del campo de la Nanomedicina nos han hecho alcanzar una situación repleta de ventajas en cuanto al tratamiento del cáncer entre otras patologías. La nanomedicina ha permitido mejorar el abordaje de la enfermedad oncológica desde el diagnóstico precoz, la terapia dirigida y la medicina regenerativa. El éxito del empleo de nanocarriers en Medicina se debe a que sus dimensiones y su capacidad de funcionalización entre otras características, les confieren propiedades únicas y magníficas.

En comparación con los sistemas convencionales para el tratamiento del cáncer, los nanocarriers presentan biocompatibilidad, biodegradabilidad, protección de los principios activos frente a la acción del metabolismo, transporte selectivo, capacidad de revertir la MDR, versatilidad en cuanto a las vías de administración y liberación sostenida del fármaco. Estas particularidades además, conducen a una disminución de la toxicidad y de los efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos en el organismo. Además, el índice terapéutico y la eficacia se ven incrementados.

Los nanovectores son moldeados para que puedan viajar por el organismo mantenidos en la circulación durante tiempos más prolongados que los fármacos convencionales y que lleguen a alcanzar las células tumorales, las cuales serán sus dianas. El direccionamiento farmacológico dirige la terapia de modo que el fármaco alcanza el lugar de acción cumpliendo con cifras de biodisponibilidad elevadas. A todo esto, se suma que los sistemas vectorizados consiguen una liberación controlada del medicamento en la zona deseada lo que disminuye el número de administraciones.

En el siglo XX, Paul Ehrlich ideó la teoría de la “bala mágica” haciendo referencia a compuestos que actuaban de manera específica contra un microorganismo en cuestión, generando la máxima toxicidad para éste y la mínima para el huésped. Actualmente, la Nanomedicina, gracias a las terapias dirigidas antitumorales, nos acerca cada día más a esta concepción de la farmacoterapia.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Wu M, Huang S. Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis, drug delivery and treatment. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 28 de agosto de 2017 [citado 9 de junio de 2019];7(5):738-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649002/>
2. Martínez Barbosa ME, Taylor Castillo AYS, Acuña Campa H, Carrasco Cota LA. Síntesis y caracterización de nuevas nanopartículas de derivados de PBLG para su uso en nanomedicina. *Epistem Cienc Tecnol Salud* [Internet]. 2014 [citado 30 de junio de 2019];(16):5-12. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/epistemus-ciencia-tecnologia-y-salud/articulo/sintesis-y-caracterizacion-de-nuevas-nanoparticulas-de-derivados-de-pblg-para-su-uso-en-nanomedicina>
3. Jato JLV. Nanotecnología Farmacéutica: Una galénica emergente. En: *Discursos* [Internet]. Madrid; 2006 [citado 30 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.analesranf.com/index.php/discurso/article/view/788>
4. Lechuga LM. Biotecnología aplicada a la salud humana. En: *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud* [Internet]. Grupo 5; 2011 [citado 9 de junio de 2019]. p. 98-112. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/44635>
5. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educ Quím* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 9 de junio de 2019];27(4):286-91. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X16300295>
6. Gabizon A, Bradbury M, Prabhakar U, Zamboni W, Libutti S, Grodzinski P. Cancer nanomedicines: closing the translational gap. *The Lancet* [Internet]. 20 de diciembre de 2014 [citado 8 de junio de 2019];384(9961):2175-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614614574>
7. Reinier Oropesa Nuñez, Jáuregui Haza UJ. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas | *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. CENIC [Internet]. 2012 [citado 28 de junio de 2019];43(3). Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/las-nanopart%C3%ADculas-como-portadores-de-f%C3%A1rmacos-caracter%C3%ADsticas-y-perspectivas>
8. Gordillo Martínez FM. Desarrollo in vitro de nuevas terapias dirigidas con nanopartículas para el tratamiento del cáncer de tiroides [Internet] [Tesis Doctoral Inédita]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2014 [citado 30 de junio de 2019]. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/72456>
9. Lollo G, Rivera Rodríguez G, Torres D, Alonso MJ. Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. *RANF*. 2011;77(4).
10. Engelberth S, Hempel N, Bergkvist M. Development of Nanoscale Approaches for Ovarian Cancer Therapeutics and Diagnostics. *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2014 [citado 30 de junio de 2019];19(3-4):281-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183979/>

11. Markman JL, Rekechenetskiy A, Holler E, Ljubimova JY. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 30 de noviembre de 2013 [citado 29 de junio de 2019];65(13):1866-79. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X13002329>
12. Pavitra E, Dariya B, Srivani G, Kang S-M, Alam A, Putty-Reddy S, et al. Engineered nanoparticles for imaging and drug delivery in colorectal cancer. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 29 de junio de 2019 [citado 29 de junio de 2019]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19301245>
13. Romero-Morelos P, Peralta-Rodríguez R, Mendoza-Rodríguez M, Valdivia-Flores A, Marrero-Rodríguez D, Paniagua-García L, et al. La nanotecnología en apoyo a la investigación del cáncer. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2011 [citado 29 de junio de 2019];49(6):621-30. Disponible en: <http://redalyc.org/articulo.oa?id=457745505007>
14. Gabizon A. Emerging Role of Liposomal Drug Carrier Systems in Cancer Chemotherapy. *J Liposome Res* [Internet]. 1 de febrero de 2003 [citado 8 de junio de 2019];13(1):17-20. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=9275918&site=eds-live>
15. Nag OK, Awasthi V. Surface Engineering of Liposomes for Stealth Behavior. *Pharmaceutics* [Internet]. 25 de octubre de 2013 [citado 30 de junio de 2019];5(4):542-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873679/>
16. Maeda H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 30 de agosto de 2015 [citado 30 de junio de 2019];91:3-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X15000046>
17. Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 18 de marzo de 2011 [citado 8 de junio de 2019];63(3):131-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X10000803>
18. Tanaka T, Shiramoto S, Miyashita M, Fujishima Y, Kaneo Y. Tumor targeting based on the effect of enhanced permeability and retention (EPR) and the mechanism of receptor-mediated endocytosis (RME). *Int J Pharm* [Internet]. 11 de junio de 2004 [citado 28 de junio de 2019];277(1):39-61. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304001358>
19. Sáez-Fernández E, Martínez-Soler GI, Pérez-Artacho B, Ruiz M, Arias J. Nanopartículas sensibles a estímulos para el transporte eficaz de fármacos a órganos y tejidos diana. 2010 [citado 9 de junio de 2019];51(3):165-9. Disponible en: <https://docplayer.es/32109331-Articulo-original-nanoparticulas-sensibles-a-estimulos-para-el-transporte-eficaz-de-farmacos-a-organos-y-tejidos-diana.html>
20. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* [Internet]. 7 de enero de 2000 [citado 9 de junio de 2019];100(1):57-70. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(00\)81683-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(00)81683-9)
21. Doello K, Cabeza L, Ortiz R, Mediano JLA, Melguizo C, Prados JC. Nanopartículas Magnéticas en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer. *Actual Médica* [Internet]. 2015 [citado 30 de junio de 2019]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actmed.2015.06.001>

de 2019];100(796):139-45. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5347568>

22. Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoescala Res Lett* [Internet]. 2012 [citado 30 de junio de 2019];7(1):144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312841/>
23. Paszko E, Ehrhardt C, Senge MO, Kelleher DP, Reynolds JV. Nanodrug applications in photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. marzo de 2011 [citado 9 de junio de 2019];8(1):14-29. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100010001432>
24. Beik J, Khateri M, Khosravi Z, Kamrava SK, Kooranifar S, Ghaznavi H, et al. Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies. *Coord Chem Rev* [Internet]. 15 de mayo de 2019 [citado 8 de junio de 2019];387:299-324. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854518305393>
25. Maksimova IL, Akchurin GG, Khlebtsov BN, Terentyuk GS, Akchurin GG, Ermolaev IA, et al. Near-infrared laser photothermal therapy of cancer by using gold nanoparticles: Computer simulations and experiment. *Med Laser Appl* [Internet]. 20 de diciembre de 2007 [citado 30 de junio de 2019];22(3):199-206. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1615161507000610>
26. Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:343-75.
27. Hu Y-L, Fu Y-H, Tabata Y, Gao J-Q. Mesenchymal stem cells: A promising targeted-delivery vehicle in cancer gene therapy. *J Controlled Release* [Internet]. 15 de octubre de 2010 [citado 28 de junio de 2019];147(2):154-62. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365910003640>
28. Jeong JH, Park TG, Kim SH. Self-Assembled and Nanostructured siRNA Delivery Systems. *Pharm Res* [Internet]. 18 de marzo de 2011 [citado 28 de junio de 2019];28(9):2072. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0412-y>
29. Neek M, Kim TI, Wang S-W. Protein-based nanoparticles in cancer vaccine development. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 29 de junio de 2019];15(1):164-74. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963418305239>