



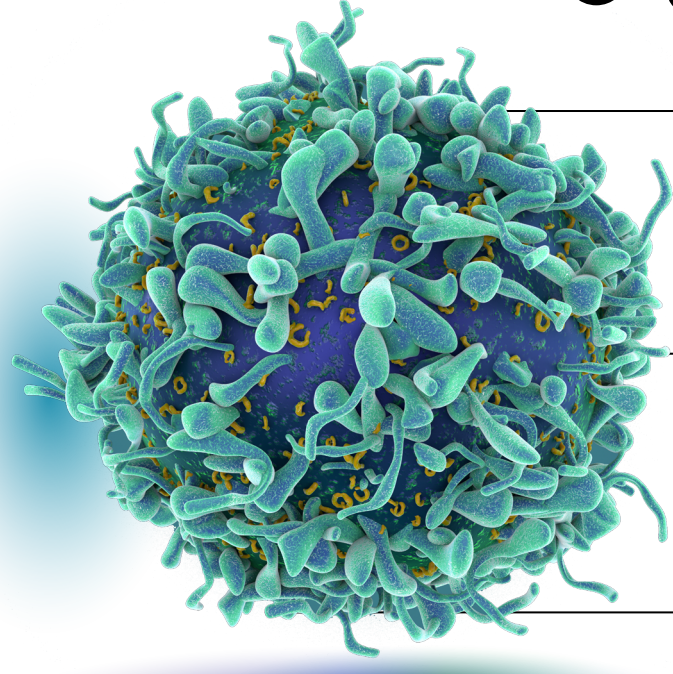
NANOMEDICINAS CONTRA EL CÁNCER

Guillermo Gutiérrez López
Trabajo Fin de Grado. Facultad de Farmacia UCM
Junio 2018



— INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES —

CÁNCER



- TERAPIAS CON EFECTIVIDAD LIMITADA**
 - Quimioterapia
 - Radioterapia
 - Cirugía
- MECANISMOS DE RESISTENCIA (MDR)**
 - Bombas tipo ABC
 - Alteración de la apoptosis
 - Alteración de rutas metabólicas: receptores y vías alternativas
- MICROBIENTE TUMORAL**
 - Heterogeneidad de las células tumorales
 - Composición de la matriz tumoral
 - Situaciones metabólicas: pH e hipoxia

NANOPARTÍCULAS

- CARGA CON DIFERENTES AGENTES TERAPÉUTICOS**
- AUMENTO DEL TIEMPO DE SEMIVIDA**
- AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD**
- MAYOR EFICACIA**
- MENOR TOXICIDAD**
- TARGETING**
PASIVO: Efecto Enhance Permeability Retention (EPR)
ACTIVO: ligandos específicos

— OBJETIVOS —

Revisión del uso y la aplicación de las nanomedicinas en el tratamiento del cáncer desde diferentes perspectivas.

1. TECNOLÓGICA
2. FARMACOLÓGICA
3. CLÍNICA
4. COMERCIAL

— METODOLOGÍA —

- FUENTES BIBLIOGRÁFICAS:** MENDELEY, ScienceDirect, PubMed, Scopus
- PALABRAS CLAVE:** "Nanomedicine", "Nanoparticle", "Drug delivery systems" y "Cancer"

— RESULTADOS Y DISCUSIÓN —

1 PERSPECTIVA TECNOLÓGICA

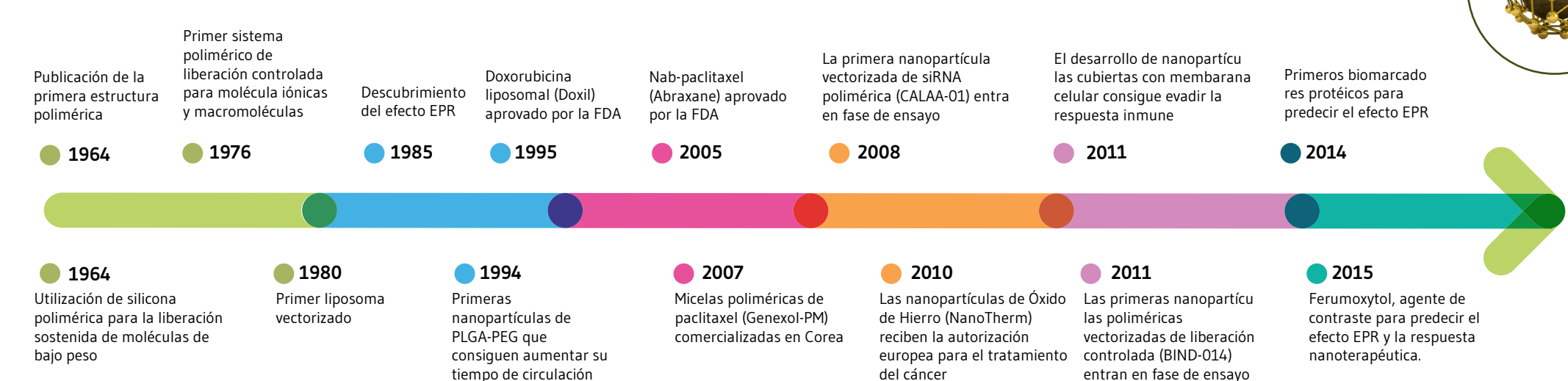
OBJETIVOS

- Aumentar la carga y protección del fármaco
- Aumentar la especificidad y afinidad
- Aumentar la acumulación del fármaco
- Disminuir las interacciones
- Aumentar el tiempo de semivida

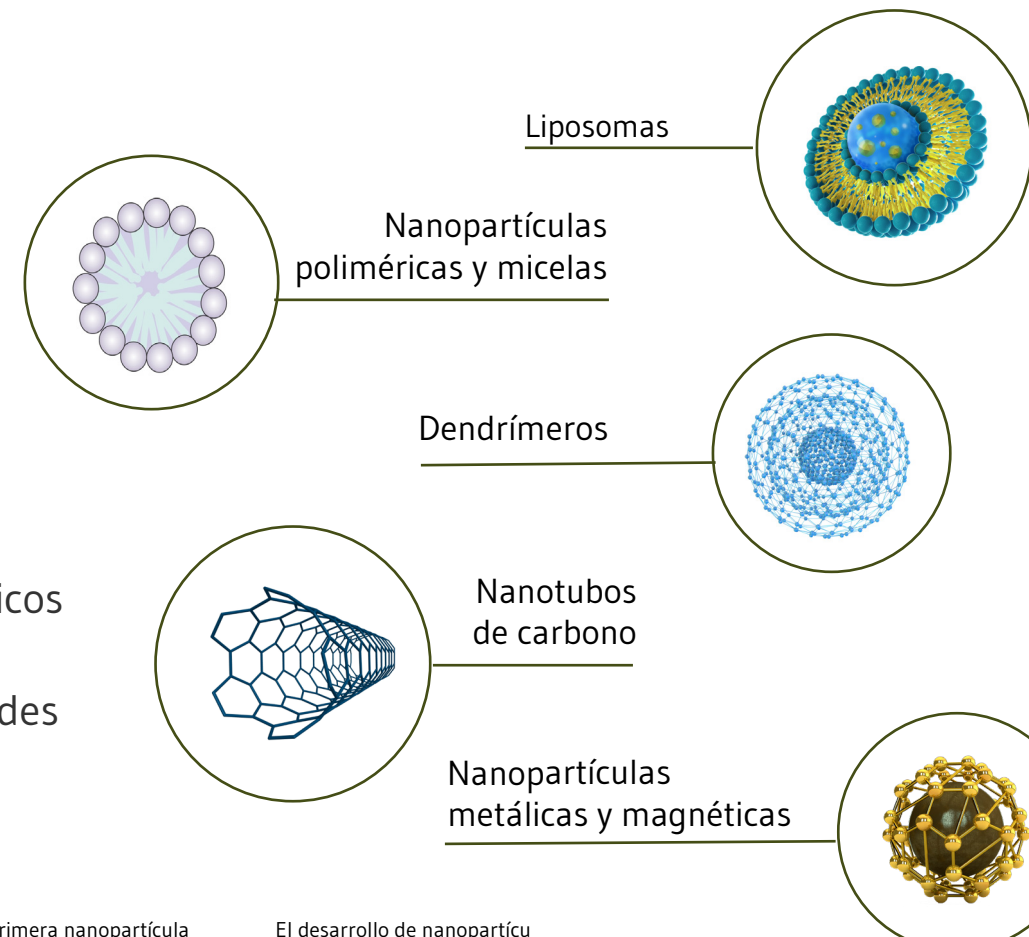
GENERACIONES DE NANOMEDICINAS

- Primera Generación: efecto EPR
- Segunda Generación: ligandos activos y específicos
- Tercera Generación: sistemas multicomponentes y teragénicos
- Próxima Generación: Inmunoterapia
- Generación Alternativa: Acción específica según sus propiedades

LÍNEA TEMPORAL DEL DESARROLLO DE NANOMEDICINAS:



TIPOS DE NANOPARTÍCULAS



2 PERSPECTIVA FARMACOLÓGICA

CLAVES DE LAS NANOMEDICINAS

- Solventar los problemas de solubilidad mejorando la absorción y la estabilidad
- Protección ante la biodegradación y la excreción
- Mejorar la distribución y la vectorización del fármaco de forma pasiva o activa (Targeting)
- Liberación del fármaco por estímulos externos o internos
- Disminución de la resistencia a fármacos por parte del tumor

FARMACOCINÉTICA

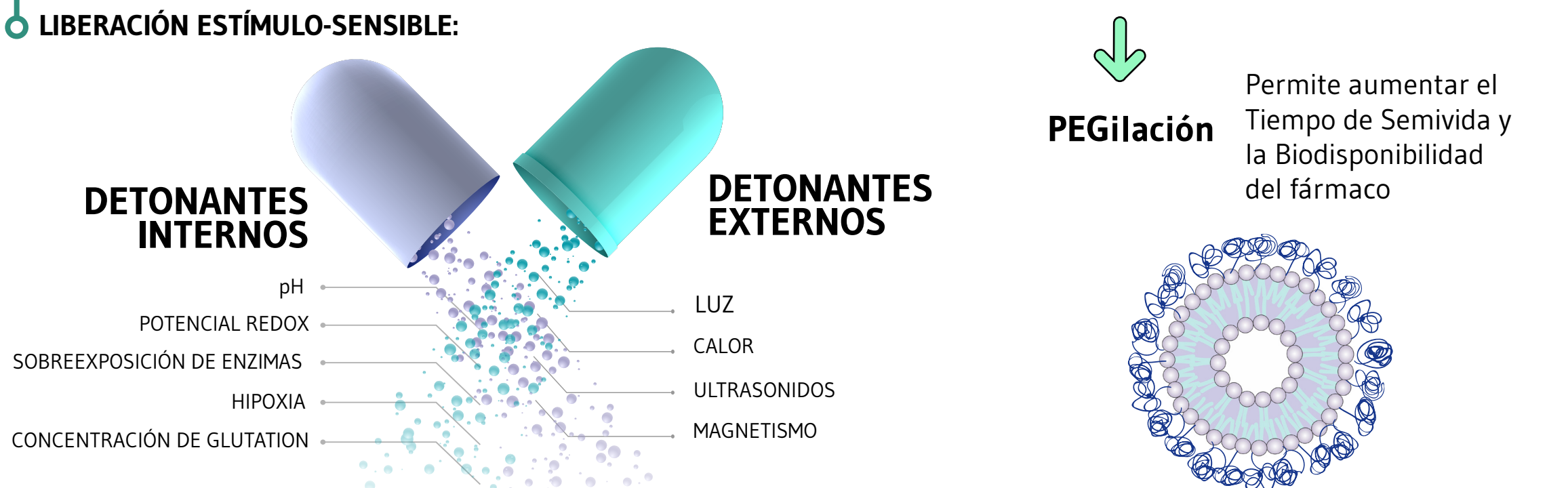
- Parámetros más importantes:
- Concentración Máxima (C_{máx})
 - Área Bajo la Curva (AUC)
 - Tiempo de Semivida (t_{1/2})
 - Aclaramiento (Cl)
 - Dosis Máxima Tolerada (MTD)

LIBERACIÓN CON TROLADA DE FÁRMACOS

- LIBERACIÓN SOSTENIDA:** Difusión y Erosión
- LIBERACIÓN ESTÍMULO-SENSIBLE:**

ELIMINACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

- Sistema Mononuclear Monocítico (MPS): NPs > 10 nm
- Aclaramiento Renal (Cl_r): NPs < 10 nm



3 PERSPECTIVA CLÍNICA

ENSAYOS PRECLÍNICOS

Determinan las interacciones del fármaco con el sistema biológico y la serie LADME

- Test *in vitro*: líneas celulares
- Test *in vivo*: animales de experimentación

TRASLACIÓN CLÍNICA

- Controversia con el efecto EPR: fenómeno heterogéneo
- Tamaño relativo del tumor
- Diferencia de vasculatura entre especies
- Tiempo que se tarda en llegar al tumor

ENSAYOS CLÍNICOS

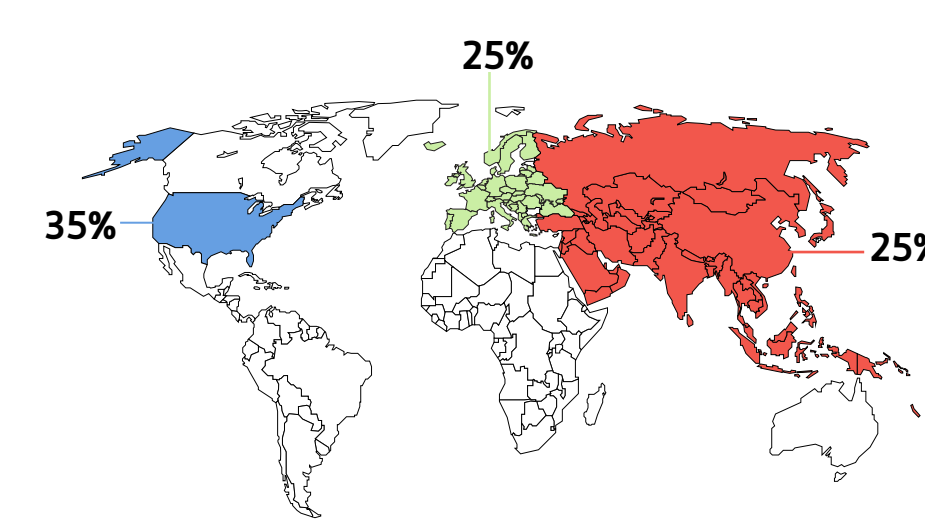
Evaluación por fases de la eficacia y seguridad del fármaco en humanos

- Fase 0
- Fase I
- Fase II
- Fase III
- Fase IV

FÁRMACO (Nombre Comercial/PA)	COMPAÑÍA	TIPO DE FORMULACIÓN	INDICACIÓN/VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO
Abraxane/Paclitaxel	Abraxis (USA)	Nanopartículas de albúmina	Varios cánceres/IV	Comercializado
Adcetris/Brentuximab	Seattle Genetics (USA)	Conjugado Fármaco-Ac	Linfoma (No-Hodgkin)/IV	Comercializado
Aurimune/-	Cytimmune sciences (USA)	Coloide de oro	Tumor sólido/IV	Fase I/II
Auroshell/-	Nanospectra Biosciences (USA)	Nanocubierta de oro-silica	Cáncer de pulmón/IV	Fase I
Genexol-PM/Paclitaxel	Sanyang Biopharm (KOR)	Micelas poliméricas de PEG-PLA	Varios cánceres/IV	Comercializado
ivac-MUTANOME/ispactric; mRNAs	BioNTech (GER)	Vacuna de mRNA	Cáncer de pecho y melanoma/Intraneal	Fase I
Lipotecan/Campothecin	Taiwan liposome (TWN)	Micela polimérica	Varios cánceres/IV	Fase I/II
Marqibo/Vincristina	Talon therapeutics (CAN)	Liposomas de estingomelina	Leucemia y melanoma/IV	Comercializado
Myocel/Doxorubicina	Teva Pharmaceuticals (ISR)	Liposoma	Varios cánceres/IV	Comercializado
NC-6004/Cisplatino	NanoCarrier Co. (JPN)	Micela	Cáncer de pulmón/IV	Fase I/II
Oncaspar/Pegaspargase	Enzon Pharmaceuticals (USA)	Conjugado Polímero-Proteína	Leucemia linfoblástica aguda/IM o IV	Comercializado
Oncopres/Ipilimumab TUSC2	GenPex (USA)	Liposoma	Cáncer de pulmón/IV	Fase II
Onivylo/Inotuzumab	Merimack Pharmaceuticals (USA)	Liposoma PEGilado	Cáncer metastásico de páncreas/IV	Comercializado
Ontak/Denileukin difitox	Seragen (ESP)	NPs proteicas	Varios cánceres/IV	Comercializado
Toccol/Paclitaxel	Oncogenex Technologies (USA)	Nanomulsión	Varios cánceres/IV	Comercializado

4 PERSPECTIVA COMERCIAL

MERCADO DE LAS NANOMEDICINAS



DATOS DE INTERÉS

Valor del mercado de las NPs:

2014: \$219 billones

2019: \$412 billones

↓ 22%

Mercado farmacéutico global

Doxil: \$600 millones/año

- Problemas técnicos
- Falta de regulación
- Riesgos económicos

— CONCLUSIONES —

Las nanomedicinas representan uno de los campos de la ciencia que más rápido avanza y están consideradas como una de las herramientas más prometedoras en el tratamiento del cáncer.

Para el desarrollo de las nanomedicinas se necesita la cooperación de todas las partes implicadas: laboratorios, agencias reguladoras y la industria.

El éxito de las nanomedicinas reside en conocer en mayor profundidad la fisiopatología del cáncer y el comportamiento y efecto del fármaco en él. También se deben desarrollar modelos clínicamente relevantes que ayuden a la traslación clínica.

La medicina evoluciona hacia el uso de tratamientos individualizados para lograr una medicina personalizada. Las nanomedicinas pueden convertirse en la punta de lanza para conseguir dicho fin.

— BIBLIOGRAFÍA —

C. Fornaguera and M. J. García-Celma, "Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale," J. Pers. Med., vol. 7, no. 4, pp. 14–21, 2017.

V. Balasubramanian, Z. Liu, J. Hirvonen, and H. A. Santos, "Bridging the Knowledge of Different Worlds to Understand the Big Picture of Cancer Nanomedicines," Adv. Healthc. Mater., vol. 1700432, pp. 1–23, 2017.

D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," Cell, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.

J. L. Markman, A. Rekechenetskiy, E. Holler, and J. V. Ljubimova, "Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance," Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 65, no. 13–14, pp. 1866–1879, 2013.

D. Hanahan and R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer," Cell, vol. 100, no. 1, pp. 57–70, 2000.

S. N. Ekdawi, D. A. Jaffray, and C. Allen, "Nanomedicine and tumor heterogeneity: Concept and complex reality," Nano Today, vol. 11, no. 4, pp. 2–4, 2016.

T. Sun, Y. S. Zhang, B. Pang, D. C. Hyun, M. Yang, and Y. Xia, "Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy," Angew. Chemie - Int. Ed., vol. 53, no. 46, pp. 12320–12364, 2014.

A. Wicki, D. Witzigmann, V. Balasubramanian, and J. Huwyler, "Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications," J. Control. Release, vol. 200, pp. 138–157, 2015.

J. I. Hare, T. Lammers, M. B. Ashford, S. Puri, G. Storm, and S. T. Barry, "Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective," Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 108, pp. 25–38, 2017.

P. Gálvez, A. Ruiz, and B. Clares, "El futuro de la medicina clínica hacia nuevas terapias: terapia celular, génica y nanomedicina," Med. Clin. (Barc.), vol. 137, no. 14, pp. 645–649, 2011.