

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Facultad de Farmacia**



**NANOTECNOLOGÍA EN TERAPIAS CONTRA LA  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**EMILIO JOSÉ VAQUERO ONRUBIA**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA



# Trabajo Fin de Grado

## Grado en Farmacia

# **NANOTECNOLOGÍA EN TERAPIAS CONTRA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Emilio José Vaquero Onrubia

Sevilla, Junio de 2022

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: Matilde Durán Lobato

Trabajo Bibliográfico

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Nanocarriers.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1.1 Nanocarriers orgánicos.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.2 Nanocarriers inorgánicos.....</b>	<b>23</b>
<b>5. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

---

En los últimos años la nanotecnología ha adquirido una importancia notable en el campo de la salud, por lo que surge como alternativa en la búsqueda de un tratamiento eficaz contra las enfermedades inflamatorias intestinales, al tratarse de una patología crónica que compromete la calidad de vida del paciente y puede tener graves consecuencias si no se trata adecuadamente. Dicha tecnología abarca muchas técnicas y nanosistemas cada vez más específicos y seguros gracias a sus propiedades y características como, por ejemplo, su tamaño. Por ello, las nanopartículas (NPs) surgen actualmente como una de las áreas de investigación con mayor potencial en el futuro tratamiento. Más concretamente, los últimos avances demuestran que la ineficacia de los tratamientos convencionales se debe a que el fármaco no llega al lugar de acción en condiciones óptimas. Es por eso que se están utilizando nanotransportadores para que las moléculas bioactivas puedan ejercer su acción terapéutica en su correspondiente diana. Esta es una de las líneas de tendencia actual de investigación más prometedora y esperanzadora en el descubrimiento de un tratamiento eficaz y objetivo de este trabajo de revisión, en el cual se ponen sobre la mesa los diferentes nanocarriers utilizados en los ensayos científicos que están dando resultados positivos en la lucha contra esta enfermedad.

Gracias a la información detallada en esta revisión se ha podido describir, brevemente, los distintos carriers y sus principales características desde un punto de vista tecnológico y sanitario, donde se revelan estos resultados en pos de una futura remisión definitiva.

**Palabras clave:** Nanotecnología, enfermedades inflamatorias intestinales, nanopartículas, nanocarriers.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Las IBD (Intestinal Bowel Disease) o EII (Enfermedades Inflamatorias Intestinales) comprenden un conjunto de dolencias inflamatorias crónicas que afectan al tracto gastrointestinal (GIT) (Zhang et al., 2020) y comprenden periodos recidivantes y de remisión. Se clasifican en CD (Enfermedad de Crohn) y en UC (Colitis Ulcerosa) (Stein & Shaker, 2015):

- Enfermedad de Crohn: El proceso de inflamación afecta a cualquier zona del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Puede intercalar entre las porciones sanas del intestino y penetrar en las capas intestinales desde el revestimiento interno hasta el externo (Truffi et al., 2020). La formación de granulomas, resultado de la agrupación de macrófagos y células plasmáticas, es una de las principales manifestaciones para detectar dicha patología (Lee et al., 2017).
- Colitis Ulcerosa: La inflamación está más localizada, generalmente afecta al recto y al colon, atacando únicamente al revestimiento interno del tejido intestinal (Truffi et al., 2020). Se caracteriza por una penetración masiva de neutrófilos que altera la fisiología de la mucosa (Lee et al., 2017).

La etiología hasta la fecha no es concluyente y parece ser multicausal en la que diversos factores como la genética, entorno medioambiental, exposición a ciertos agentes (físicos, químicos o biológicos), entre otros, pueden desencadenar el desarrollo de estas enfermedades (Zhang et al., 2020). El estrés oxidativo, clave en el desarrollo es causante de muchos de sus síntomas más característicos, así como la diarrea, dolor abdominal, náuseas, megacolon (Zhao et al., 2019).

	<b>Enfermedad de Crohn</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b>
<b>Asociado a la aparición de la enfermedad o al empeoramiento de la actividad de la enfermedad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumar</li> <li>• Bajos niveles de vitamina D</li> <li>• Infecciones entéricas recientes (<i>C. difficile</i>)</li> <li>• Dieta rica en proteína animal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones entéricas recientes (<i>C. difficile</i>)</li> <li>• Dieta rica en ácido linoleico y araquidónico</li> </ul>
<b>Protector de la aparición de la enfermedad o mejora su actividad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altos niveles de vitamina D</li> <li>• Dieta rica en fibra soluble</li> <li>• Alimentación enteral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumar</li> <li>• Dieta rica en fibra soluble</li> <li>• Dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados y docohexanoico</li> </ul>
<b>Sin efecto en la enfermedad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta rica en carbohidratos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajos niveles de vitamina D</li> <li>• Dieta rica en carbohidratos</li> <li>• Alimentación enteral</li> </ul>

**Tabla 1.** Resumen de factores medioambientales y dietéticos clave en la aparición y desarrollo de las IBD (Stein & Shaker, 2015).

Durante la inflamación, los macrófagos y neutrófilos se adentran en los sitios de afectación de la mucosa liberando ROS (Reactive Oxygen Species), citoquinas, incluidas interleucinas y TNF (Factor de Necrosis Tumoral). Estos ROS son culpables del daño oxidativo al ADN, proteínas y lípidos influyendo así en el progreso de las IBD (Zhao et al., 2019); y las citoquinas y TNF modifican el correcto funcionamiento de la barrera gastrointestinal o la integridad de la mucosa alterando la homeostasis (J. M. Kim et al., 2020).

Referente al tratamiento convencional se utilizan antiinflamatorios e inmunosupresores, los cuales han reducido notablemente la ratio de intervenciones quirúrgicas y hospitalizaciones, pero estos están limitados dada su escasa biodisponibilidad y abundancia de efectos secundarios debido a las elevadas dosis. Actualmente las terapias sobre las que más se está investigando son las basadas en nanopartículas (NPs) ya que mejoran la eficacia y la especificidad en la diana terapéutica al demostrar que aumenta el tiempo de circulación y reducen los efectos secundarios

encapsulando al fármaco y posibilitando una administración dirigida (Chen et al., 2021). En concreto los nanocarriers, nanotransportadores, poseen un enorme potencial ya que poseen una morfología y características variables, como por ejemplo su pequeño tamaño que permiten mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, acumulándose eficazmente en el epitelio inflamado y evitando entre otras cosas su destrucción a su paso por el GIT (Nunes et al., 2019; L. Wang et al., 2021).

Principio activo	Nombre comercial	Administración
<b>Mesalazina</b>	Claversal® Pentasa® Salofalk® Lixacol®	Oral/Rectal Oral/Rectal Oral/Rectal Oral
<b>Mesalazina MMX</b>	Mezavant®	Oral
<b>Sulfasalazina</b>	Salazopyrina®	Oral
<b>Corticoides</b> - Prednisona - Metil-prednisolona - Deflazacort	Dacortin® Urbason® Zamene® Dezacor® Genéricos	Oral Oral/Intravenoso Oral Oral Oral
<b>Otros corticoides</b> - Budesonida - Beclometasona - Triamcinolona	Intestifalk® Entocord® Clipper® Becloenema® Proctosteroid®	Oral Oral/Rectal Oral Rectal Rectal
<b>Inmunosupresores</b> - Azatioprina - 6-Mercaptopurina - Ciclosporina - Metotrexato - Tacrolimus	Imurel® Mercaptopurina GSK® Sandimmun® Metoject® Genéricos Prograf®	Oral Oral Oral/Intravenoso Subcutáneo Oral Oral
<b>Terapia biológica</b> - <i>Autorizados</i> - Infliximab - Adalimumab - <i>Uso compasivo</i> - Certolizumab - Natalizumab	Remicade® Humira®  Cimzia® Tysabri®	Intravenoso Subcutáneo  Subcutáneo Intravenoso
<b>Aféresis leucocitaria</b> - Granulocitoaféresis - Leucocitoaféresis	Adacolumn® Cellsorba®	Intravenoso Intravenoso
<b>Probióticos</b>	VSL#3®	Oral

**Tabla 2.** Esquema sobre los tratamientos convencionales de las IBD (Pajares, 2011).

## 2. OBJETIVOS

---

El objetivo principal que se persigue en este trabajo de fin de grado es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las principales estrategias nanotecnológicas de administración de fármacos, en concreto sobre nanocarriers que se están investigando y son herramienta de interés en la búsqueda de tratamientos para las IBD, para conocer el estado actual de esta área de estudio.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

---

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva y detallada en artículos, libros y otras publicaciones relacionadas con el tema a abordar. Inicialmente se recurrió a artículos de revisión, para obtener una visión general y con perspectiva con respecto al panorama actual del tema a revisar y actualizar; y posteriormente se focalizó la búsqueda. Con dicho fin se utilizaron diversas fuentes bibliográficas y bases de datos para encontrar información, en las que en ocasiones fue necesaria la identificación con nuestro usuario de la Universidad de Sevilla:

- Scopus (<https://www.scopus.com/>).
- Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- Biblioteca de la US (FAMA) (<https://fama.us.es/>).
- Google Scholar (<https://scholar.google.es/>).

Durante la búsqueda detallada se emplearon algunas palabras clave: nano\*, IBD, treatment, murine, *in vivo*. Se dedicó especial interés a aquellos artículos *in vivo*, de ahí dicha palabra clave y murine con respecto a ensayos en ratones.

Todo el material utilizado está limitado desde el año 2015 en adelante, los últimos 7 años para proporcionar un enfoque lo más actualizado posible, sin embargo, para la introducción han sido necesarios algunos artículos publicados en años anteriores.



El desarrollo tiene lugar en base a una clasificación modelo de estas nanopartículas obtenidas del libro:

- Nanocarriers: Drug Delivery System. Nanocarriers: Drug Delivery System. Springer Singapore; 2021

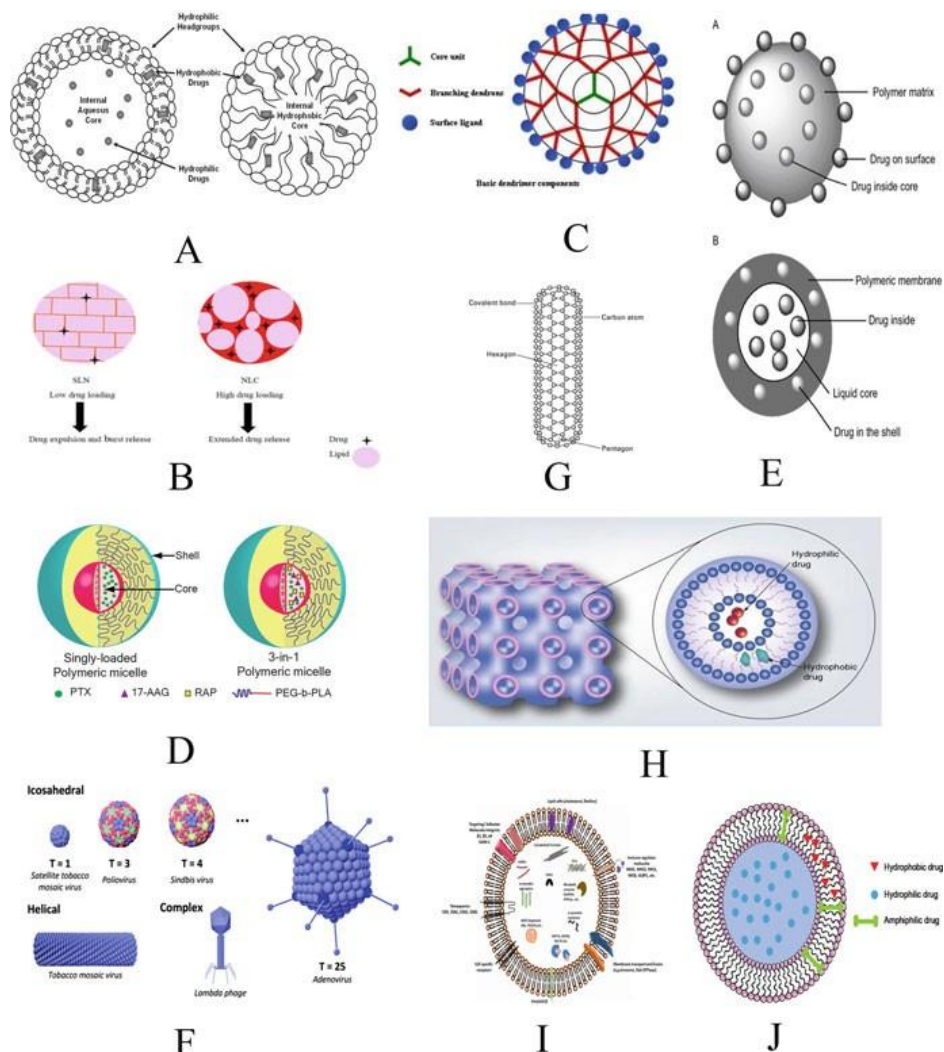
Los artículos de revisión utilizados para obtener una visión general inicial:

- Nunes R, Neves J das, Sarmento B. Nanoparticles for the regulation of intestinal inflammation: Opportunities and challenges. Vol. 14, Nanomedicine. Future Medicine Ltd.; 2019. p. 2631–44.
- Zhang S, Langer R, Traverso G. Nanoparticulate drug delivery systems targeting inflammation for treatment of inflammatory bowel disease. Vol. 16, Nano Today. Elsevier B.V.; 2017. p. 82–96.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Nanocarriers

Los nanocarriers son estructuras (<500nm) que permiten transportar sustancias bioactivas de múltiples maneras. Sus diversas aplicaciones suponen un gran avance en el campo de la ciencia ya que llevan a la diana la cantidad adecuada del compuesto de interés y de manera controlada.



**Figura 1.** Esquema de las estructuras de varios nanocarriers. (A) Liposoma. (B) Nanopartículas lipídicas sólidas. (C) Dendrímero. (D) Micela polimérica. (E) Nanopartícula polimérica. (F) Nanopartículas basadas en virus. (G) Nanotubo de carbono. (H) Cubosoma. (I) Exosoma. (J) Niosoma (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

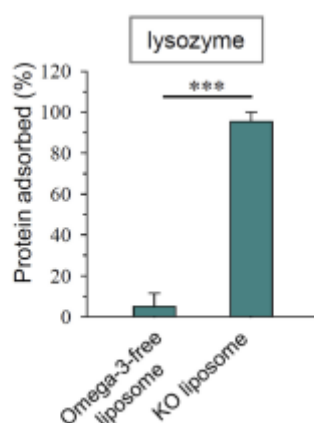
El tamaño, su alta capacidad de carga, la mejora de estabilidad, seguridad, mejora de solubilidad y aumento de la biodisponibilidad, mejorando así el intervalo terapéutico, son algunas de las diversas ventajas que ofrecen frente a otras estrategias (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

#### 4.1.1 Nanocarriers orgánicos

##### 4.1.1.1 Liposomas

Vesículas circulares con un núcleo fluido encerrado por bicapas lipídicas. Si contienen una bicapa se denominan unilamelares y si por el contrario hay más de una, multilamelares.

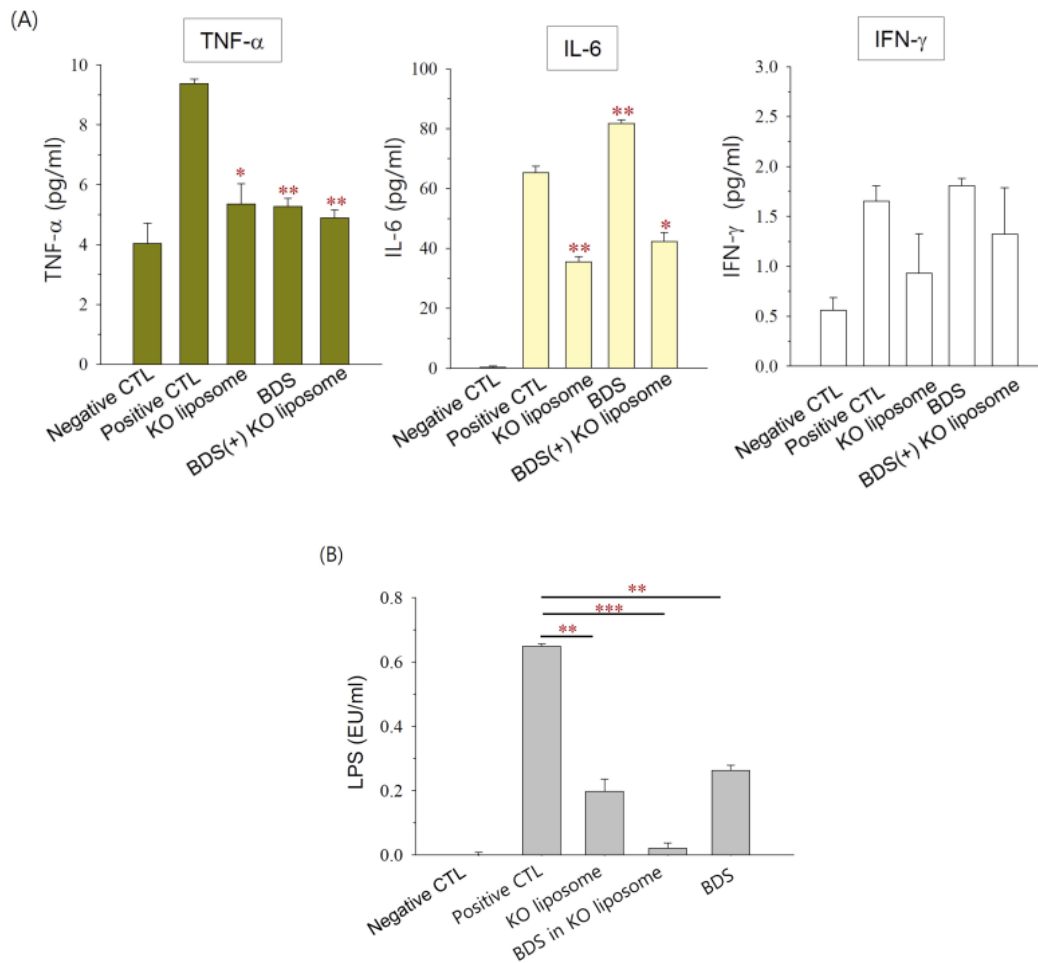
Su diferenciación depende de la carga superficial, composición, tamaño y diseño (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).



**Figura 2.** Adsorción de los KO liposomas a la lisozima (proteína cargada positivamente, catiónica)(J. H. Kim et al., 2019). El gran porcentaje que se observa demuestra la potente fuerza electrostática entre la lisozima (proteína catiónica) y los KO liposomas (NPs aniónicas) que ratifica que estos últimos realicen su acción en el sitio de interés (región inflamada).

En 2019, se llevó a cabo un estudio con aceite de krill (KO) incorporado a liposomas como vehículo para disminuir la inflamación provocada por la colitis, que evidencia las buenas propiedades de estos destacando su estabilidad, alta capacidad de carga (18mg de KO por 40  $\mu$ mol de lípidos) y fuerte adherencia a proteínas catiónicas. Estas proteínas

cargadas positivamente (lisozima, en este ensayo) prevalecen en las células encontradas normalmente en las zonas inflamadas e interactúan de manera electrostática con las NPs aniónicas mostrando esta mayor adherencia. Los resultados confirmaron que la administración oral de estos liposomas KO redujeron significativamente la inflamación y ligeramente los signos macroscópicos. (J. H. Kim et al., 2019).



**Figura 3.** Niveles séricos de (A) citoquinas pro-inflamatorias y (B) LPS, lipopolisacárido en condiciones *in vivo*. **Abreviaturas:** CTL, control; BDS, budesónida (corticoesteroide) (J. H. Kim et al., 2019). En cada una de estas gráficas se observa que la concentración de todos los marcadores de inflamación se ve reducida por la BDS en el KO liposoma y también su utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

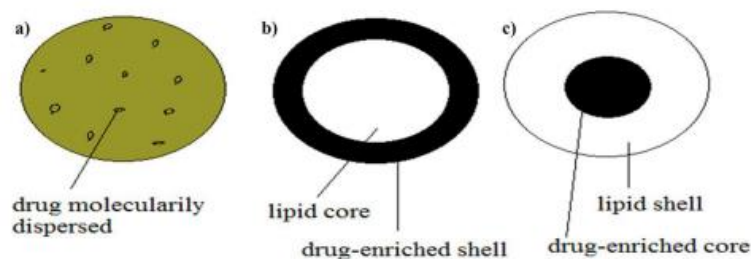


**Figura 4.** Imágenes macroscópicas del colon distal de cada grupo de estudio (J. H. Kim et al., 2019). Se observa que la BDS en el KO liposoma reduce los signos macroscópicos de inflamación, aunque no en gran medida (J. H. Kim et al., 2019).

#### 4.1.1.2 Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)

Constituidas por lípidos sólidos a temperatura ambiente, fundidos y emulsionados en agua junto con emulsionantes para la garantizar estabilidad del nanosistema (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

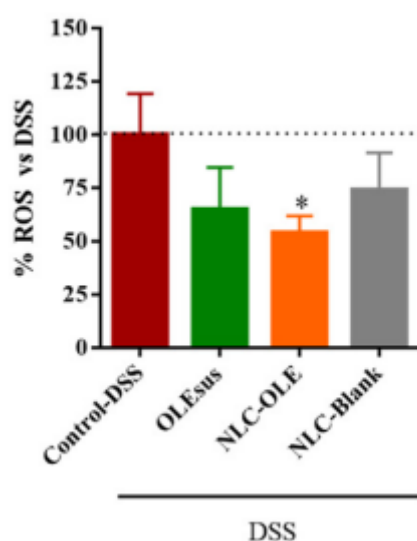
Los lípidos ensamblados en una forma cristalizada de alta energía se convierten en el tiempo en una de baja energía, provocando así la pérdida del fármaco y consiguiente rendimiento. Esta limitación condujo a la creación de la segunda generación: los NLC (Nanostructured Lipid Carriers) (“Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement,” 2016). Estos sistemas supusieron desde 1990 una alternativa frente a liposomas, emulsiones y nanopartículas poliméricas. A diferencia de las SLNs, los NLCs forman una matriz sin estructura que mejora la capacidad de carga y estabilidad de estos, además de necesitar menor cantidad de agua en la dispersión y minimizar la pérdida de fármaco (Naseri et al., 2015).



**Figura 5.** Esquema de los modelos de incorporación de fármaco de SLNs: (a) solución sólida; (b) core-shell (núcleo-concha o capa externa), modelo con shell enriquecida; (c) core-shell, modelo con núcleo enriquecido (Naseri et al., 2015).

En el tratamiento de las IBD estos sistemas encapsulan al fármaco de interés y por diferencia de carga se adhieren a la mucosa inflamada, ejerciendo así su función de manera localizada y efectiva (M. Wang et al., 2021).

En 2020, Huguet-Casquero et al. —en un ensayo murino con oleuropeína (OLE), polifenol con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, cargada en NLC— verificó la utilidad de estas estrategias poniendo de manifiesto empíricamente sus buenas propiedades. Este suple la limitación de OLE con respecto a su dificultad de liberarse en la mucosa inflamada, además de una mayor retención en dicha zona y gran capacidad de carga, resaltando y justificando, con los resultados del estudio, su prometedora utilidad en el tratamiento de las IBD (Huguet-Casquero et al., 2020).



**Figura 6.** Efecto de las formulaciones *in vivo* en la presencia relativa de ROS (especies reactivas de oxígeno) en el colon, relacionado con la inflamación y estrés oxidativo.

**Abreviaturas:** OLEsus, suspensión de OLE; NLC-OLE, OLE encapsulado en NLC; NLC-Blank, NLC sin fármaco encapsulado; Control-DSS, grupo control con colitis inducida por Dextrano Sulfato Sódico (Huguet-Casquero et al., 2020).

La gráfica (**Figura 6**) refleja la sinergia de efecto antiinflamatorio del sistema de estudio (NLC-OLE) con respecto a los niveles de ROS en ratones enfermos, cuyos niveles son los más bajos (lo que evidencia su futurible utilidad en el tratamiento). Por separado OLEsus y NLC-Blank también disminuyen los niveles, pero los resultados *in vitro* de

estos evidenciaron sus limitaciones y consecuente ineficacia para tratar la enfermedad (Huguet-Casquero et al., 2020).

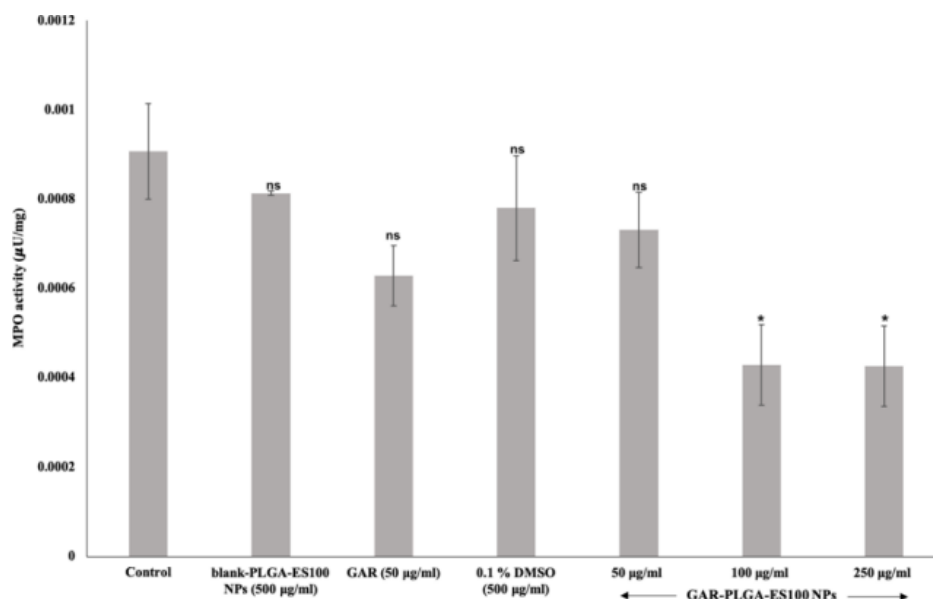
#### 4.1.1.3 Nanopartículas poliméricas (PNPs)

Partículas coloidales, de 10-1000nm de tamaño, de polímeros biodegradables cuya disposición en base a su estructura basal puede ser de nanocápsula o nanoesfera. Destacan entre sus propiedades una buena capacidad de carga, una entrega equilibrada y controlada del fármaco y propiedades fisicoquímicas favorables y controlables dotando a estas nanopartículas de un gran interés en el campo del transporte de fármacos.

Al ser de naturaleza biodegradable, acaban convirtiéndose en monómeros individuales y se eliminan por las vías metabólicas fisiológicas del cuerpo (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

El PLGA, copolímero de ácido láctico y glicólico (poli (ácido láctico-co-glicólico)), es uno de los más empleados dadas sus diferentes proporciones de ácido y distintos pesos moleculares confiriendo así gran capacidad para controlar la liberación del principio activo (“Nanopartículas poliméricas para vehicular activos farmacéuticos al sistema nervioso central,”2018).

En las IBD están siendo utilizadas para la búsqueda de nuevos tratamientos dadas sus buenas propiedades. Por ejemplo, en el estudio de Jacob et al., (2021) dónde se formula una nanopartícula de Garcinol, biomolécula con propiedades antiinflamatorias, encapsulado en PLGA y que utiliza Eudragit, polímero sensible al pH (emergentes en este campo por su habilidad de liberarse sólo en un entorno de pH concreto) como agente de recubrimiento de esta, se demostró el beneficio de dichas NPs en el tratamiento de estas enfermedades. Los resultados revelaron que fueron capaces de reducir los niveles de MPO (mieloperoxidasa), marcador de la inflamación, inhibiendo así la inflamación de forma directamente proporcional a la concentración de fármaco administrado (Jacob et al., 2021).



**Figura 7.** Gráfico de la actividad de MPO con respecto a los diferentes ensayos realizados en el estudio para probar la eficacia de las NPs GAR-PLGA-ES100. GAR (Garcinol), ES100 (Eudragit), DMSO (dimetil sulfóxido). A medida que aumenta la concentración de las NPs GAR-PLGA-ES100 la actividad de MPO es menor y en consecuencia la inflamación, confirmando la utilidad de estas partículas en comparación con los demás ensayos. Entre 100-250 µg/mL no se observa diferencia de efecto terapéutico, pero las NPs de 250 µg/mL concluyeron un efecto citotóxico con menos del 50% de viabilidad celular. (Jacob et al., 2021).

#### 4.1.1.4 Micelas poliméricas

Partículas coloidales de entre 10-100nm de tamaño, formadas por copolímeros anfipáticos en un medio acuoso. Estos cuando se exponen, en cierta concentración, a un medio acuoso forman micelas estructuradas cuya parte hidrófoba se dispone en el centro y la hidrófila en la cara externa (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

Los tipos de polímeros más comunes en la formación de las micelas son: Los polímeros “di-block”, los “tri-block” y los de injerto o “graft”. Los primeros están formados por dos monómeros, A y B, dispuestos linealmente y unidos por sus extremos reactivos; los “tri-block” son idénticos al anterior menos por la adición de un tercer monómero C; y los



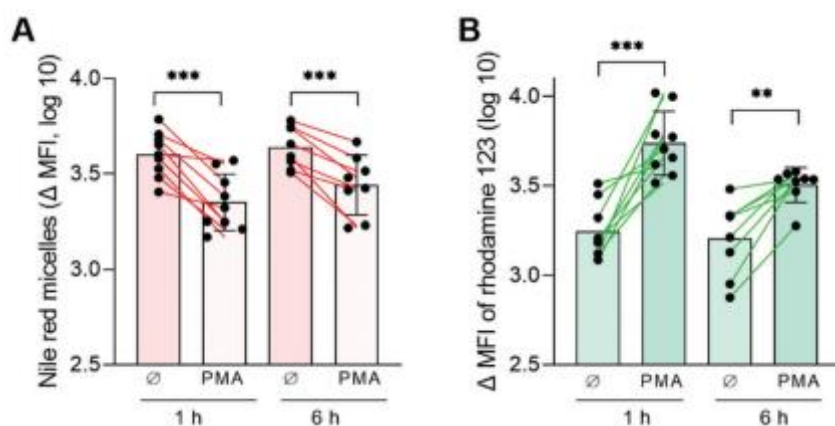
“graft” se componen de dos componentes poliméricos cuyo segundo contiene ramas distribuidas trivialmente (“Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery,”2020).



**Figura 8.** Esquema de la estructura básica de un polímero de injerto. A y B: Monómeros distintos dispuestos linealmente; C: tercer tipo de monómero adicionado a los otros dos, configurando así esta estructura (“Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery,”2020).

Respecto a las IBD, estos sistemas han demostrado ser potencialmente útiles debido a que son sensibles a ROS (especies reactivas de oxígeno, presentes en las zonas inflamadas del tracto gastrointestinal), lo que permite degradar estos y liberar de forma controlada al fármaco en el sitio de interés. En el estudio de Gardey et al.,2022 utilizan monocitos activados aislados de pacientes con IBD tras la estimulación con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) en comparación con células de individuos sanos. La degradación de las micelas al oxidarse induce también una transición hidrofóbica a hidrofílica, provocando así una reducción en la intensidad del colorante fluorescente, rojo Nilo, que actúa como sensor midiendo así dichos niveles (Gardey et al., 2022).

Como se puede observar (**Figura 9A**), la intensidad de fluorescencia del rojo Nilo se ve disminuida en las células estimuladas con PMA, sobre todo en la primera hora de tratamiento, indicando la oxidación de las micelas y dicha transición hidrofílica, que contribuyen en la evaluación de solubilidad del polímero y liberación controlada del fármaco. Por el contrario, en la **Figura 9B**, se observa un aumento en la oxidación de la rodamina en las células tratadas con PMA, sobre todo en la primera hora al igual que la figura A, que indica que dicha estimulación aumenta la producción de ROS y un mejorado ambiente oxidativo (Gardey et al., 2022).

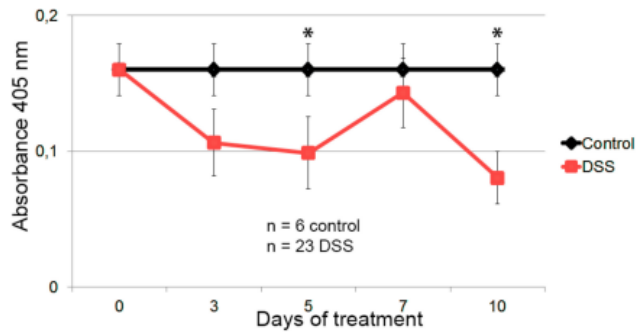


**Figura 9.** A) Intensidad de la fluorescencia de las micelas de rojo Nilo; B) Producción de ROS después de la activación con PMA, como oxidación intracelular de dihidrorodamina, que confirma el entorno oxidativo mejorado (Gardey et al., 2022).

#### 4.1.1.5 Nanopartículas basadas en virus (VNPs)

Formadas a partir de numerosas fuentes como virus de plantas, bacteriófagos y virus individuales; son nanopartículas ( $\approx 100\text{nm}$ ) con un núcleo proteico, geometría caracterizada y estructuras uniformadas. La aplicación de estos ha sido focalizada, sobre todo, en la investigación de terapias anti-tumorales (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

En 2019, se demostró en un estudio la utilidad y eficacia para la detección de anticuerpos por parte de nanopartículas derivadas de las cápsides flexibles alargadas del virus del mosaico del nabo (TuMV) si se utilizan los epítomos adecuados. En este, se derivó genéticamente las partículas de TuMV con un péptido de la chaperonina, Hsp60, implicada en procesos autoinmunes e inflamatorios. Este complejo VLP-Hsp60 detectó autoanticuerpos contra el péptido Hsp60 en un modelo de ratón *in vivo* con colitis inducida, permitiendo así analizar la progresión de la enfermedad durante su evolución. Los niveles de autoanticuerpos anti-Hsp60 en ratones con la enfermedad disminuyeron en la fase de inducción y aumentaron durante la fase de resolución (Yuste-Calvo et al., 2019).

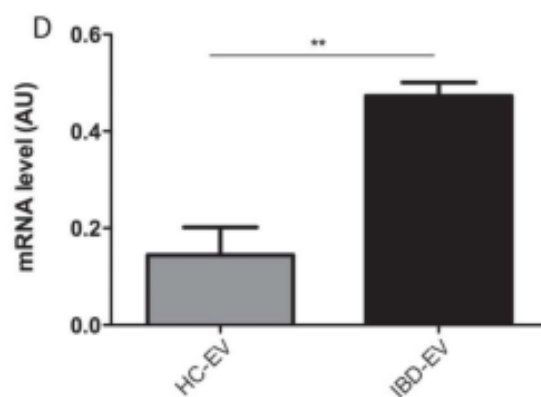


**Figura 10.** Detección de autoanticuerpos anti-Hsp60 a nivel sérico de modelos sanos, control, y con colitis, DSS (Dextrano Sulfato de Sodio) (Yuste-Calvo et al., 2019).

Observando la gráfica (**Figura 10**), el descenso de la línea roja (DSS) se traduce en una disminución de autoanticuerpos anti-Hsp60 que significa el avance de la enfermedad y nivel de inflamación. Incluso en concentraciones bajas este complejo es capaz de detectar estos anticuerpos, convirtiéndose en una potencial herramienta de diagnóstico de las IBD cuando los métodos convencionales no son capaces (Yuste-Calvo et al., 2019).

#### 4.1.1.6 Exosomas

Vesículas extracelulares (EVs) nanoesféricas con una bicapa que contiene diferentes tipos de proteínas y de lípidos. Entre sus principales ventajas generales desatacan la capacidad de atravesar la BHE (barrera hematoencefálica), la destrucción lisosómica para la correcta entrega del fármaco y su buena estabilidad. Por el contrario, incluyen partes heterogéneas que dan indicios de impactos de inmunogenicidad (inmunosupresora o inmunoestimuladora) dependientes de la naturaleza de la célula donante, de la que proceden (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021). La evidencia empírica de esta última afirmación, data del 2016 cuando se realizó el primer ensayo en el que se aislaron EVs del líquido luminal colónico de pacientes con IBD, reflejando los niveles de ARNm asociados, que se traducen posteriormente en citocinas pro-inflamatorias (Mitsunashi et al., 2016). Así mismo las EVs procedentes de linfocitos T Helper 1 (Th1), reguladores de la respuesta inmunológica, poseen propiedades antiinflamatorias reflejando, en ambos casos, el potencial de estos sistemas en el tratamiento y diagnóstico de estas enfermedades (Okoye et al., 2014).



**Figura 11.** Representación gráfica de los niveles de ARNm en EVs aislados de individuos sanos (HC-EV, HC= Healthy Control) y de pacientes con IBD (IBD-EV) (Mitsuhashi et al., 2016).

#### 4.1.1.7 Sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionantes (SNEDDS)

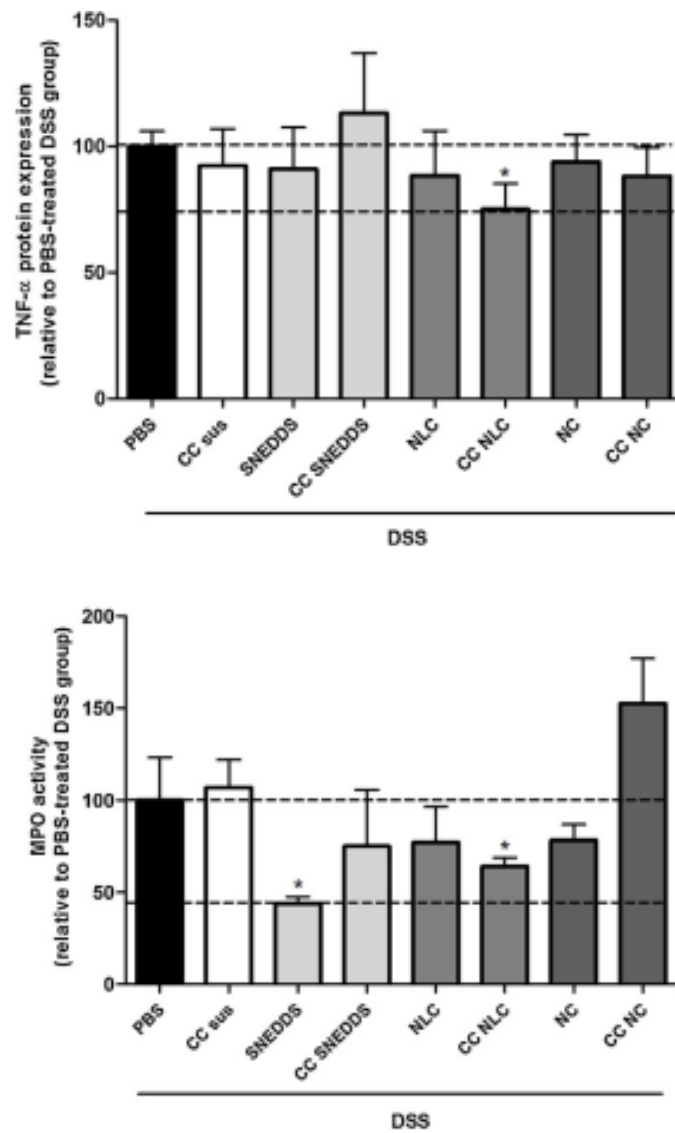
Son nanoemulsiones O/W, de aceite en agua. Por agitación suave, una mezcla isotrópica anhidra de tensioactivos, fármaco y aceite al ser introducidos en la fase acuosa, forman la nanoemulsión.

Sus principales ventajas frente a otras nanoemulsiones son el aumento de la biodisponibilidad, aumento de la solubilidad del fármaco, mejora de la estabilidad enzimática y química y la simplicidad en el proceso de escalado de fabricación (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

En un estudio realizado en 2016, se evaluaron 3 tipos diferentes de nanocarriers, *in vitro* e *in vivo* para medir la eficacia de estos en el tratamiento de estas enfermedades, en concreto en la colitis: SNEEDS (Self-nanoemulsifying drug delivery systems), NLC (Nanostructured lipid carriers) y NC (Lipid core-shell protamine nanocapsules). El principio activo con el que se cargó a los carriers fue la curcumina (CC), con propiedades anti-inflamatorias.

Los resultados obtenidos demostraron que en el caso de los NLC cargados con CC fue el único de los tres ensayos, que redujo significativamente *in vivo* los niveles de MPO y de TNF- $\alpha$  (marcadores de inflamación) y la severidad de la colitis inducida, aunque este

fuera el que menos permeabilidad demostró *in vitro*. Por el contrario, las formulaciones con SNEEDS, cuyos resultados *in vitro* resultaron positivos debido a el potencial anti-inflamatorio que demostró, y con NC cuya permeabilidad era la mayor de los tres; no dieron lugar a los resultados esperados *in vivo* (Beloqui et al., 2016).



**Figura 12.** Representación *in vivo* de la actividad de MPO y TNF- $\alpha$  en los distintos nanocarriers del ensayo. PBS (Phosphate buffered saline); CC sus (Curcumin suspension) (Beloqui et al., 2016).

Analizando los dos gráficos en conjunto (**Figura 12**), se observa la efectividad de CC-NLC para inhibir ambos marcadores en comparación a los otros ensayos y sistemas, ratificando su utilidad como futura estrategia en el tratamiento (Beloqui et al., 2016).

#### 4.1.1.8 Nanogeles

Los nanogeles son pequeñas estructuras poliméricas esféricas, hidrófilas e hinchables. Estos son sistemas de nanopartículas de gran utilidad en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos.

Los nanogeles proporcionan una liberación sostenida y controlada de fármacos al unirse a otras moléculas o cambiar su estructura química. Moléculas bioactivas como fármacos, péptidos, antígenos, carbohidratos, oligonucleótidos, proteínas, genes y otros compuestos inorgánicos, incluidos la plata y nanopartículas magnéticas. El uso de nanogeles como sistema portador posibilita la inhibición de la eliminación por RES para prolongar la circulación y la liberación del fármaco (Patel & Pathakk Editors., 2021).

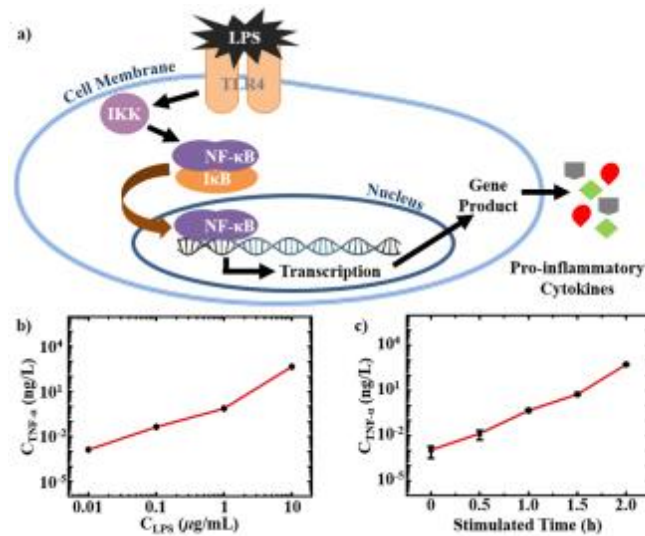
Un estudio en 2019 demostró el potencial de los nanogeles en el tratamiento de las IBD, en concreto en la entrega de terapias genéticas para la alteración de la SUMOilación, modificación postraducciona que interviene en la activación de procesos inflamatorios, en la que pequeñas proteínas similares a la ubiquitina se unen covalentemente a un residuo de lisina en las proteínas objetivo (Du et al., 2022; Yavvari et al., 2019). Estos geles fueron sintetizados mediante la adición de poliaspartato de sodio aniónico (SPA) a unos poliplejos de TAC6-NA, con una alta eficacia de transfección del material genético. Se comprobó que los complejos polielectrolíticos, SPA, gracias a la carga que poseen, dotan de mayor estabilidad y eficacia frente al uso único de poliplejos que tienden a agregarse entre ellos y su inestabilidad en el intestino y estómago limita su efectividad en la entrega por vía oral. Siendo PIAS1 (proteína de inhibición de la transcripción), la diana terapéutica, el uso de nanogeles indujo su sobreexpresión y por tanto cambios en la SUMOilación. De esta manera se inhibió la señalización de NFκB, factor de transcripción implicado en los procesos inflamatorios y cancerosos, reduciendo así de manera notable la inflamación (Cansino et al., 2011; Yavvari et al., 2019).

## 4.1.2 Nanocarriers inorgánicos

### 4.1.2.1 Nanotubos de carbono (CNTs)

Unión de partículas de carbono en forma de tubo, a una escala nanométrica y de forma hueca. Existen dos tipos de nanotubos en función del desplazamiento de las hojas de grafeno que lo conforman: Nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) y nanotubos de grafeno de pared múltiple (MWCNTs). En los primeros una única hoja de grafeno se desplaza hacia arriba; y en los últimos un número limitado de hojas se pliegan en una estructura en forma de cilindro (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

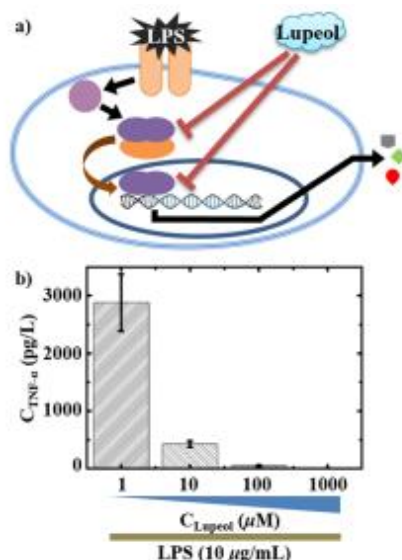
Gracias a sus buenas propiedades electroquímicas y al formar electrodos, actúan como sensores en el diagnóstico y progreso de las IBD. Estos electrodos pueden fabricarse por adsorción de los CNT en estos o incrustando CNT en redes de polímeros y aglutinantes y uniendo la matriz a la superficie del transductor correspondiente (Q. Wang et al., 2016). Un estudio realizado en 2018 desarrolló un sensor basado en electrodos flotantes modificados de nanotubos de carbono para detectar de forma cuantitativa los niveles del TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), citoquina proinflamatoria relacionada con las enfermedades inflamatorias intestinales, y el efecto del lupeol, agente antiinflamatorio, sobre los niveles de la misma citoquina. Para que la detección de TNF- $\alpha$  fuera selectiva y en tiempo real, de entre las diversas citocinas, se le añadió al sensor una solución de anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , inmovilizando a estos en los electrodos. Además, la secreción de la citoquina fue llevada a cabo por medio de macrófagos de ratón Raw 264.7 estimulados por lipopolisacáridos (LPS), mediante la activación de la vía de señalización NF- $\kappa$ B que desencadena los mecanismos transcripcionales para la posterior traducción de dichas proteínas pro-inflamatorias. Los resultados obtenidos ratifican y demuestran las buenas propiedades de estos sistemas y su aplicación y utilidad en la monitorización de fármacos y detección de las IBD (Pham Ba et al., 2018).



**Figura 13.** A) Esquema del mecanismo de secreción de citoquinas estimulado por LPS en macrófagos de ratón Raw 264.7; B) curva dosis-respuesta de la secreción de TNF- $\alpha$  a distintas concentraciones de LPS; C) efecto del tiempo de estimulación por LPS sobre la concentración de TNF- $\alpha$  secretado (Pham Ba et al., 2018).

Como se puede observar en la **Figura 13**, a medida que aumenta la concentración de LPS, la de TNF- $\alpha$  es mayor y, por tanto, aumenta la inflamación, es decir, ambos parámetros son directamente proporcionales. Con respecto al tiempo es similar, ya que a mayor tiempo de exposición a esta estimulación, los niveles de citoquina aumentan. En el esquema se puede visualizar gráficamente en la célula de ratón la cascada de activación en la síntesis de TNF- $\alpha$ , como la LPS estimula la vía NF- $\kappa$ B que inicia los mecanismos transcripcionales que sintetizan a los genes que codifican a dichas proteínas pro-inflamatorias (Pham Ba et al., 2018). A medida que aumenta la concentración de LPS, la de TNF- $\alpha$  es mayor y, por tanto, aumenta la inflamación, es decir, ambos parámetros son directamente proporcionales. Con respecto al tiempo es similar, ya que a mayor tiempo de exposición a esta estimulación, los niveles de citoquina aumentan. En el esquema se puede visualizar gráficamente en la célula de ratón la cascada de activación en la síntesis de TNF- $\alpha$ , como la LPS estimula la vía NF- $\kappa$ B que inicia los mecanismos transcripcionales que sintetizan a los genes que codifican a dichas proteínas pro-inflamatorias (Pham Ba et al., 2018).





**Figura 14.** A) Esquema de la inhibición del lupeol, en macrófagos de ratón Raw 264.7, sobre los LPS inhibiendo la cascada de señalización de NF-κB impidiendo así la proliferación del TNF-α; B) Diagrama que representa la variación los niveles de TNF-α al aumentar la concentración de lupeol (Pham Ba et al., 2018).

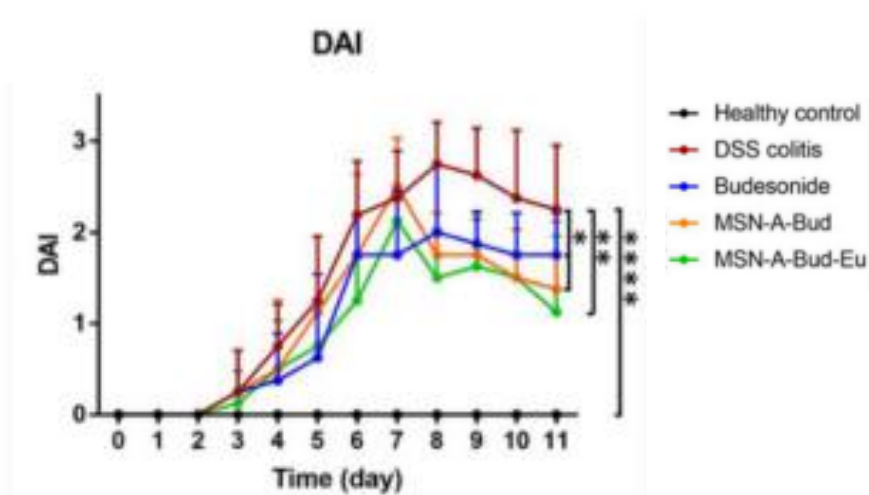
En la **Figura 14A** se observa el efecto inhibitor del lupeol, que evita la activación de la vía NF-κB que sintetiza las citocinas. Además, en la **Figura 14B** se cuantifica este efecto, ya que conforme la concentración de fármaco aumenta, la de TNF-α es menor, es decir, es inversamente proporcional (Pham Ba et al., 2018).

#### 4.1.2.2 Nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN)

Nanoestructuras en forma de panel, las cuales dotan de diversas posibilidades específicas en la administración de fármacos debido a sus muchos poros disponibles, cuyo ancho oscila entre 2-50nm (“Nanocarriers: Drug Delivery System,” 2021).

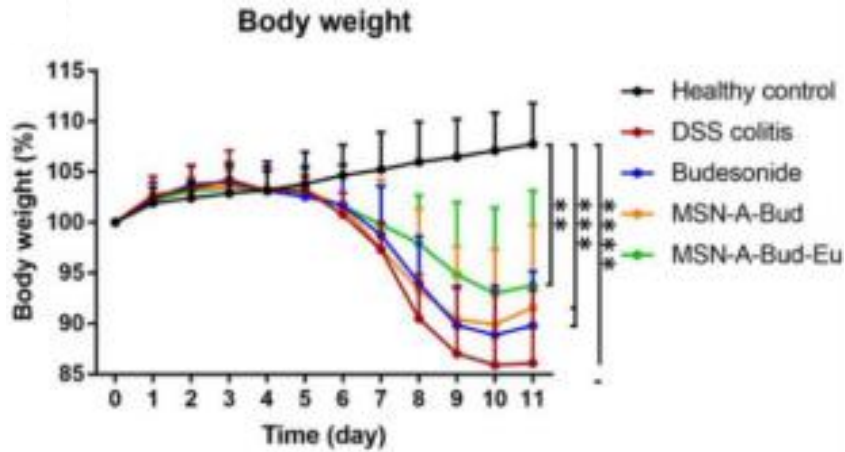
Entre sus ventajas destacan su biocompatibilidad, una elevada área superficial, uniformidad en el tamaño de las partículas, facilidad de funcionalización, gran volumen de sus poros y alta capacidad y flexibilidad para cargar fármacos con distintas propiedades fisicoquímicas. Respecto a la superficie externa, esta puede modificarse y recubrirse fácilmente con pequeñas moléculas y biomoléculas. Además, una variedad de factores como la luz, el pH, moléculas pequeñas y biomoléculas desencadenan una

fácil apertura de este sistema liberando así la carga. El estudio de Qu et al. (2021) utiliza Eudragit 100, polímero de recubrimiento sensible al pH, para proteger al fármaco del ambiente ácido del GTI (Tracto gastrointestinal) y posteriormente que sea liberado en el colon en torno a un valor de pH 7 y así ejercer la acción de manera controlada y focalizada. Los fármacos utilizados en el ensayo fueron diferentes glucocorticoides, de los cuales sólo la budesónida redujo la inflamación de los murinos con colitis inducida aliviando el aumento de citoquinas, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las partículas recubiertas y las que no lo estaban (Liu et al., 2021; Qu et al., 2021)



**Figura 15.** Representación gráfica del índice de la actividad de la enfermedad, DAI, con respecto al tiempo midiendo así la eficacia terapéutica de la budesónida. **Leyenda:** Healthy control, grupo control; DSS (Dextrano Sulfato de Sodio) colitis; Budesonida (glucocorticoide); MSN-A-Bud, nanopartículas de sílice mesoporosa aminomodificadas con budesónida; MSN-A-Bud-Eu, nanopartículas de sílice mesoporosa aminomodificadas con budesónida recubiertas con Eudragit (Qu et al., 2021).

En la **Figura 15** se observa en relación con el DAI como todos los grupos de tratamiento de la enfermedad reducen dicha actividad, sobre todo MSN-A-Bud y MSN-A-Bud-Eu, siendo esta última la que más, gracias al recubrimiento (Qu et al., 2021).



**Figura 16.** Representación gráfica de la variación del peso corporal, parámetro de medida cuantificable en las IBD, con respecto al tiempo midiendo así la eficacia terapéutica de la budesónida. **Leyenda:** Healthy control, grupo control; DSS (Dextrano Sulfato de Sodio) colitis; Budesonida (glucocorticoide); MSN-A-Bud, nanopartículas de sílice mesoporosa aminomodificadas con budesónida; MSN-A-Bud-Eu, nanopartículas de sílice mesoporosa aminomodificadas con budesónida recubiertas con Eudragit (Qu et al., 2021).

También en la **Figura 16** se observa, pero en relación con el peso corporal que este aumenta, ya que debido a la DSS este disminuye, en los grupos de tratamiento de la colitis, sobre todo y de igual manera MSN-A-Bud y MSN-A-Bud-Eu (Qu et al., 2021).

## 5. Conclusión

---

Tras realizar el análisis bibliográfico, cumpliendo los objetivos marcados, se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1) A pesar de los numerosos sistemas, la mayoría de estos ensayos se realizan aún *in vitro* o en modelos *in vivo* de ratón por lo que la búsqueda de un tratamiento definitiva continúa.
- 2) Los sistemas revisados en el estudio son esperanzadores con respecto a encontrar un futuro tratamiento debido a sus resultados o abren nuevas líneas de investigación. Por ejemplo, en la terapia génica con el uso de nanogeles.
- 3) Se resalta la importancia de los sistemas transportadores de fármacos para que estos lleguen de forma segura a la diana terapéutica y a una dosis adecuada para ejercer la acción esperada. La fisiología y cambios en el TGI suponen una barrera en los fármacos convencionales para llegar al lugar de la inflamación y gracias a los nanocarriers esta dificultad se ve sorteada.
- 4) Estas nanoestructuras no sólo sirven para el tratamiento sino también para el diagnóstico y evaluación del progreso de estas enfermedades.
- 5) La vía oral es la más utilizada en los ensayos, ya que esta es la que promete mayor adherencia y comodidad en un futuro tratamiento para el paciente.

## 6. Bibliografía

---

- Cansino JR, Vera R, Rodríguez De Bethencourt F, Bouraoui Y, Rodríguez G, Prieto A, et al. Prostate specific antigen and NF-kB in prostatic disease: Relation with malignancy. *Actas Urologicas Espanolas*. 2011;35(1):16–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.08.002>
- Cayero Otero, MD. Nanopartículas poliméricas para vehiculizar activos farmacéuticos al sistema nervioso central. (Tesis Doctoral). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2018.
- Chen F, Liu Q, Xiong Y, Xu L. Current strategies and potential prospects of nanomedicine-mediated therapy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 2021;16:4225–37. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S310952>
- Dragicevic N, Maibach HI. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement*. Springer; 2015.
- Du L, Liu W, Aldana-Masangkay G, Pozhitkov A, Pichiorri F, Chen Y, et al. SUMOylation inhibition enhances dexamethasone sensitivity in multiple myeloma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2022;41(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02226-9>
- Gardey E, Sobotta FH, Quickert S, Bruns T, Brendel JC, Stallmach A. ROS-Sensitive Polymer Micelles for Selective Degradation in Primary Human Monocytes from Patients with Active IBD. *Macromolecular Bioscience*. 2022;22(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mabi.202100482>
- Huguet-Casquero A, Xu Y, Gainza E, Pedraz JL, Beloqui A. Oral delivery of oleuropein-loaded lipid nanocarriers alleviates inflammation and oxidative stress in acute colitis. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;586. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119515>
- Jacob EM, Borah A, Pillai SC, Kumar DS. Garcinol encapsulated pH-sensitive biodegradable nanoparticles: A novel therapeutic strategy for the treatment of inflammatory bowel disease. *Polymers (Basel)*. 2021;13(862). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/polym13060862>

- Kim JH, Hong SS, Lee M, Lee EH, Rhee I, Chang SY, et al. Krill oil-incorporated liposomes as an effective nanovehicle to ameliorate the inflammatory responses of DSS-induced colitis. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:8305–20.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S220053>
- Kim JM, Kim DH, Park HJ, Ma HW, Park IS, Son M, et al. Nanocomposites-based targeted oral drug delivery systems with infliximab in a murine colitis model. *Journal of Nanobiotechnology*. 2020;18(133).  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00693-4>
- Kumar A, Md N, Hasnain S. *Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery*. Springer; 2015.
- Lee A, de Mei C, Ferreira M, Marotta R, Yoon HY, Kim K, et al. Dexamethasone-loaded polymeric nanoconstructs for monitoring and treating inflammatory bowel disease. *Theranostics*. 2017;7(15):3653–66.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.7150/thno.18183>
- Liu D, Viennois E, Fang J, Merlin D, Iyer SS. Toward Point-of-Care Diagnostics to Monitor MMP-9 and TNF- $\alpha$  Levels in Inflammatory Bowel Disease. *ACS Omega*. 2021;6(10):6582–7. Disponibile en: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05115>
- Mitsuhashi S, Feldbrügge L, Csizmadia E, Mitsuhashi M, Robson SC, Moss AC. Luminal Extracellular Vesicles (EVs) in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Exhibit Proinflammatory Effects on Epithelial Cells and Macrophages. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22(7):1587–95.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000840>
- Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Structure preparation and application. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2015;5(3):305–13.  
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616893/>
- Nunes R, Neves J das, Sarmiento B. Nanoparticles for the regulation of intestinal inflammation: Opportunities and challenges. *Nanomedicine* [Internet]. 2019;14(19):2631–44. Disponibile en: <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0191>

- Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, Czieso S, Papayannopoulos V, Tolmachova T, et al. MicroRNA-Containing T-Regulatory-Cell-Derived Exosomes Suppress Pathogenic T Helper 1 Cells. *Immunity*. 2014;41(1):89–103.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.019>
- Pajares JM. *Crohn y colitis ulcerosa, Comprender para aceptar la enfermedad*. Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Patel JK, Pathak YV. *Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing*. Springer; 2021.
- Pham Ba VA, Han YM, Cho Y, Kim T, Lee BY, Kim JS, et al. Modified Floating Electrode-Based Sensors for the Quantitative Monitoring of Drug Effects on Cytokine Levels Related with Inflammatory Bowel Diseases. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018;10(20):17100–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04287>
- Qu Z, Wong KY, Moniruzzaman M, Begun J, Santos HA, Hasnain SZ, et al. One-Pot Synthesis of pH-Responsive Eudragit-Mesoporous Silica Nanocomposites Enable Colonic Delivery of Glucocorticoids for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Advanced Therapeutics*. 2021;4(2).  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/adtp.202000165>
- Shah N. *Nanocarriers: Drug Delivery System*. Springer Singapore; 2021.
- Stein DJ, Shaker R. *Inflammatory Bowel Disease, A Point of Care Clinical Guide*. Cham: Springer; 2015.
- Truffi M, Sevieri M, Morelli L, Monieri M, Mazzucchelli S, Sorrentino L, et al. Anti-madcam-1-conjugated nanocarriers delivering quantum dots enable specific imaging of inflammatory bowel disease. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:8537–52. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S264513>
- Wang L, Yu M, Yang H. Recent progress in the diagnosis and precise nanocarrier-mediated therapy of inflammatory bowel disease. *Journal of Inflammation Research [Internet]*. 2021;14:1701–16. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/JIR.S304101>
- Wang M, Hao W, Zhang L, Zhu Y, Chen K, Ma S, et al. Lipid-polymer nano core-shell type hybrid system for colon specific drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;63.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102540>

- Wang Q, Subramanian P, Schechter A, Teblum E, Yemini R, Nessim GD, et al. Vertically Aligned Nitrogen-Doped Carbon Nanotube Carpet Electrodes: Highly Sensitive Interfaces for the Analysis of Serum from Patients with Inflammatory Bowel Disease. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2016;8(15):9600–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b00663>
- Yavvari PS, Verma P, Mustfa SA, Pal S, Kumar S, Awasthi AK, et al. A nanogel based oral gene delivery system targeting SUMOylation machinery to combat gut inflammation. *Nanoscale*. 2019;11(11):4970–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C8NR09599J>
- Yuste-Calvo C, López-Santalla M, Zurita L, Cruz-Fernández CF, Sánchez F, Garín MI, et al. Elongated flexuous plant virus-derived nanoparticles functionalized for autoantibody detection. *Nanomaterials*. 2019;9(10). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nano9101438>
- Zhang S, Cho WJ, Jin AT, Kok LY, Shi Y, Heller DE, et al. Heparin-Coated Albumin Nanoparticles for Drug Combination in Targeting Inflamed Intestine. *Advanced Healthcare Materials*. 2020; 9(16). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adhm.202000536>
- Zhang S, Langer R, Traverso G. Nanoparticulate drug delivery systems targeting inflammation for treatment of inflammatory bowel disease. *Nano Today* [Internet]. 2017;16:82–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2017.08.006>
- Zhao J, Gao W, Cai X, Xu J, Zou D, Li Z, et al. Nanozyme-mediated catalytic nanotherapy for inflammatory bowel disease. *Theranostics*. 2019;9(10):2843–55. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.7150/thno.33727>