

TFG

Empleo de nanopartículas en el tratamiento de cáncer de pulmón

Trabajo Fin de
Grado en Farmacia
Curso 2017 · 2018

Jesús Montes Díaz
Alumno

M^a Ángeles Holgado Villafuerte
Tutora



Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

“Empleo de nanopartículas en el tratamiento del cáncer de pulmón”

Jesús Montes Díaz

Departamento de Tecnología Farmacéutica

Tutora: M^a Ángeles Holgado Villafuerte

Trabajo de carácter bibliográfico

RESUMEN

El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor incidencia y mortalidad del mundo. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más grave, ocasionando multitud de nuevos casos. El diagnóstico tardío hace que muchos de los pacientes se encuentren en fases avanzadas, complicando su recuperación y/o supervivencia. Esto es debido a una sintomatología inicial inespecífica o asintomática.

El tratamiento de esta enfermedad va a depender del estadio en que se halle el paciente. Hoy en día, la cirugía, la radiación y la quimioterapia, son los pilares fundamentales en la terapia contra el cáncer. Estas técnicas son muy invasivas y poco específicas causando muchas reacciones indeseadas a los pacientes. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo e investigación de medicamentos anticancerígenos más eficaces y seguros, así surgen los llamados nanomedicamentos.

Los nanomedicamentos son sistemas transportadores de fármacos, de escala 10^{-9} . En su elaboración se pueden obtener diferentes nanoestructuras según el material seleccionado: liposomas, micelas, dendrímeros, conjugados de polímeros-fármacos, conjugados de proteínas-fármacos, nanopartículas de óxidos metálicos, etc. Esta tecnología proporciona al compuesto activo una mayor viabilidad en el organismo, ya que no será reconocido y eliminado por el sistema inmunitario. Además, estos nanosistemas presentan una gran ventaja frente a los medicamentos convencionales, ya que muestran selectividad por el tejido tumoral. Es, por todo ello, que ofrece una reducción en la toxicidad y un incremento en la eficacia terapéutica.

Los nanomedicamentos Genexol-PM[®], Abraxane[®], Doxil[®] y Thermodox[®] se encuentran comercializados. Estos nanosistemas son empleados en pacientes con cáncer de pulmón, aportándoles mayores beneficios respecto a la terapia convencional.

Hoy en día, son muchos los nanomedicamentos en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de pulmón, aportando esperanzadores resultados. Actualmente podemos encontrar en esta situación: Auroshell[®], NC-6004, CRLX-101, NKTR-102, KT-1, BIND-014, MM 398 y Lipoplatin[™].

Palabras claves: Nanopartículas, cáncer, pulmón, direccionamiento, nanomedicamentos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	7
1.1 CÁNCER DE PULMÓN	7
1.1.1 Definición	7
1.1.2. Epidemiología.....	8
1.1.3 Síntomas.....	9
1.1.4. Diagnóstico.....	9
1.1.5 Tratamiento.....	10
1.2. NANOMEDICINA Y CÁNCER.....	11
1.2.1. Fundamentos de los nanomedicamentos.....	11
1.2.2. Nanomedicamentos y cáncer.....	14
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGÍA.....	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1 LIPOSOMAS	17
4.1.1. Doxil®.....	17
4.1.2. Thermodox®	18
4.1.3 MM 398.....	19
4.1.4 Lipoplatin™	19
4.2. NANOCONJUGADOS POLIMERICOS	20
4.2.1 BIND-014	22
4.2.2 KT-1.....	23
4.2.3 NKTR-102.....	24
4.2.4 CRLX-101	25
4.3.5 Genexol-PM®	26
4.2.6 NC-6004.....	27
4.3 NANOCONJUGADOS PROTEÍNA-FÁRMACO	27
4.3.1 Abraxane®	27

4.4 SISTEMAS DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS	29
4.4.1 NANOPARTÍCULAS DE PLATA	29
4.4.1.1 Nanopartículas de plata en combinación con ARNi	30
4.4.1.2 Nanopartículas de plata en combinación con ultrasonidos.....	30
4.4.2 NANOPARTÍCULAS DE ORO	30
4.4.2.1 Auroshell®	31
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCION

1.1 CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer es un término que agrupa a un conjunto de enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular acelerado. Estas células se diseminan a través del sistema sanguíneo y/o linfático provocando la invasión y daño de tejidos y órganos. Las enfermedades enmarcadas en este grupo difieren unas de otras en su mecanismo biológico (Lollo y cols., 2011).

Según los datos facilitados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2018), en 2017 los nuevos casos estimados de cáncer en España han sido 228.482 y para 2035 se estima que habrá 315.413 nuevos casos de cáncer. Los tumores más diagnosticados siguen siendo colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.

Si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo, se estima que los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en España en 2017 fueron los de próstata, pulmón, colorrectal, vejiga, estómago, riñón, hígado, páncreas, linfoma no Hodgkin y leucemias. Por otra parte, los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron los de mama, colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, linfoma no Hodgkin, melanoma cutáneo y cérvix. Un aspecto importante a señalar es el patrón ascendente desfavorable que muestra el cáncer de pulmón en mujeres como consecuencia del aumento del tabaquismo en las poblaciones más jóvenes; entre 2003 y 2012 prácticamente se ha duplicado el número de defunciones por cáncer de pulmón en mujeres (SEOM, 2018).

1.1.1 Definición

El cáncer de pulmón es una neoplasia localizada en estructuras que conforman los pulmones: bronquios, bronquiolos y sus mucosas (Barros, 2012; Cobo, 2017).

Existen diferentes cánceres pulmonares según la histología dañada (Figura 1), los principales son (GECP, 2018):

a) Carcinoma microcítico o de células pequeñas (*Small Cell Lung Cancer*). Este tipo de cáncer de pulmón representa el 15% de los casos, crece rápidamente y tiene mayor probabilidad de diseminación a otros órganos.

b) Carcinoma no microcítico o de células no pequeñas (*No Small Cell Lung Cancer*). Representa el 85% de los casos. Tiene una respuesta menor al tratamiento quimioterapéutico (Sarkar y cols., 2017). Este tipo integra tres formas distintas:

b.1) Carcinoma escamoso o epidermoide. Es el más frecuente de todos los cánceres de pulmón. Es el más relacionado con el humo de tabaco, suele localizarse en las zonas centrales de los pulmones y produce menos metástasis que las otras formas.

b.2) Adenocarcinoma. Se localiza en zonas más periféricas. Es el tercer tipo más frecuente, su origen se encuentra en células de las glándulas bronquiales y puede producir metástasis a huesos, cerebro e hígado.

b.3) Carcinoma de células grandes. Es el tipo menos frecuente y existen variedades según las células que lo forman, por lo que se denomina de células gigantes, de células claras, o de células fusiformes (Barros, 2012).

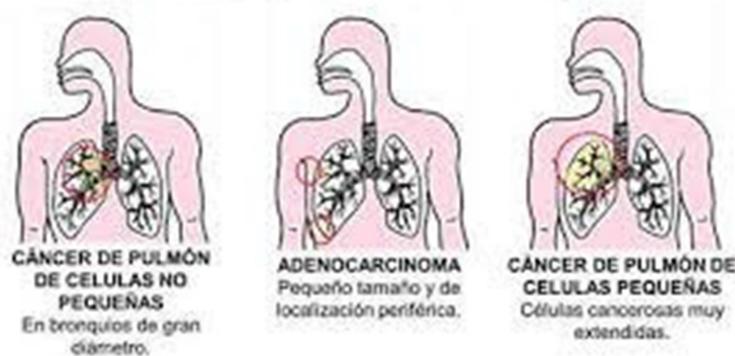


Figura 1.- Tipos de cáncer pulmonar (Fuente: <https://cancerdepulmonsites.wordpress.com/tipos-de-cancer-pulmonar/>; fecha de consulta: Junio 2018).

1.1.2. Epidemiología

El cáncer de pulmón afecta en mayor proporción a personas fumadoras (activas o pasivas), expuestas a radón y asbesto, por lo que evitar estos factores de riesgo disminuye la incidencia a dicha enfermedad. Está ampliamente demostrado que el tabaco es el principal factor de riesgo, aumentando con la cantidad fumada, la duración y el comienzo precoz. El 90% de los nuevos casos se detectan en personas fumadoras. Sólo con la eliminación del hábito tabáquico en la población podrían reducirse 30 de cada 100 nuevos casos (GECP, 2018).

Existen otros factores de riesgo como son: la contaminación ambiental, poseer antecedentes familiares de cáncer de pulmón, haber padecido enfermedades crónicas como tuberculosis o bronquitis (Calderón, 2013).

Estos factores de riesgo pueden influir en la enfermedad pero no son los causantes exclusivos del cáncer. Algunas personas con varios factores de riesgo nunca desarrollarán la enfermedad, mientras que otras, sin factores de riesgo conocidos, sí lo harán.

1.1.3 Síntomas

Las personas con cáncer de pulmón presentan a veces síntomas poco específicos o bien ser asintomáticas. En este último caso, el cáncer de pulmón se suele detectar en una radiografía efectuada por otras razones. En la mayoría de los casos se diagnostican cuando el tumor crece, ocupa espacio o comienza a interferir con la funcionalidad de órganos cercanos.

Los tumores pulmonares pueden llegar a obstaculizar el flujo de aire en los pulmones por lo que algunos de los síntomas más frecuentes son: cansancio, pérdida de apetito, tos seca o con flema, tos con sangre en el esputo, dificultad para respirar y dolor.

Si se ha producido metástasis en otros órganos (ganglios linfáticos, huesos, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales) pueden aparecer síntomas derivados de esas invasiones (SEOM, 2018).

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de tumores ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. En España se diagnostican unos 20.000 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año, siendo uno de los tumores con mayor incidencia y mortalidad (GECP, 2018).

Se puede realizar un diagnóstico clínico o radiológico. En el diagnóstico clínico, además de la exploración física y una analítica general, se realiza una biopsia de los tejidos afectados mediante aguja o cirugía. En el diagnóstico radiológico, las imágenes que se obtienen del tórax (radiografía, tomografía computerizada o resonancia magnética, etc.) pueden ubicar la situación del tumor y determinar si ha existido diseminación o no.

Una vez diagnosticado, el cáncer de pulmón se clasifica en estadios o etapas (Figura 2):

- Displasia: El tumor se puede extirpar mediante microcirugía.
- Estadio I: El tumor está en una fase precoz. Operable.
- Estadio II: El tumor está en una fase inicial. Operable.
- Estadio III: El tumor está en una fase avanzada. Potencialmente operable.
- Estadio IV: El tumor está en una fase metastásica.

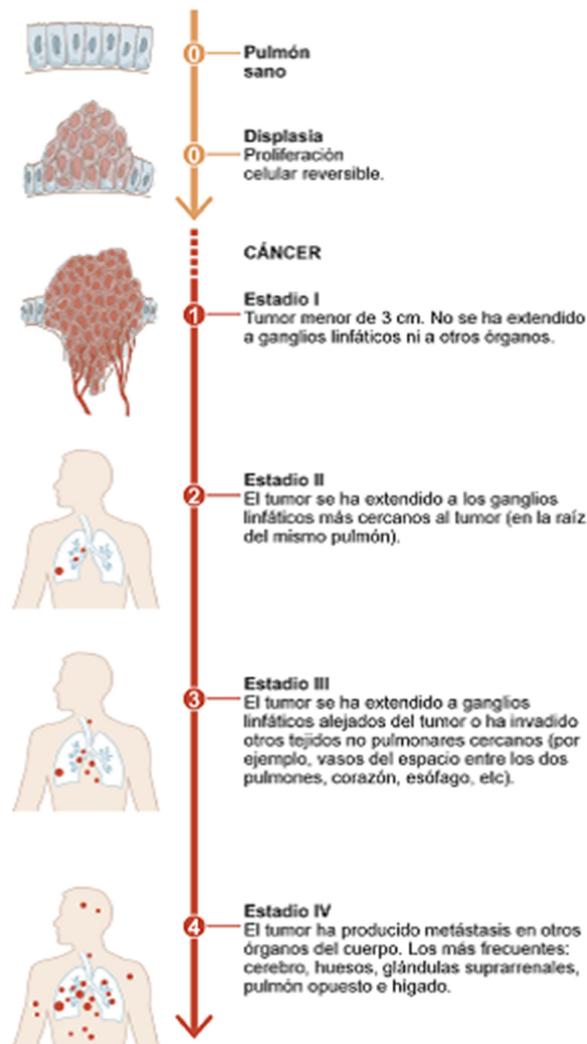


Figura 2.- Fases del cáncer de pulmón (Fuente: <https://lovexair.com/salud-pulmonar/informacion-sobre-patologias-respiratorias/cancer-de-pulmon/> ; fecha de consulta: Junio 2018).

1.1.5 Tratamiento

El tratamiento del cáncer de pulmón depende de varios factores: tamaño y localización del tumor, invasión de otros tejidos u órganos y estado de salud general del paciente.

En la actualidad la terapia se limita, principalmente, a la cirugía, radiación y quimioterapia que pueden ir acompañadas de otros tratamientos. Estas son técnicas muy invasivas y poco específicas causando muchas reacciones indeseadas en los pacientes. En primera instancia algunos cánceres de pulmón resultan sensibles a la quimioterapia pero pueden desarrollar resistencia debido a la función de emanación de la bomba de la p-glicoproteína (p-GP) presente en la membrana celular que se expresa en mayor proporción en células neoplásicas (Sarkar y Cols., 2017).

En la figura 3 se esquematizan los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento convencional del cáncer de pulmón en los últimos años, donde se aprecia un abordaje multidisciplinar de la patología.

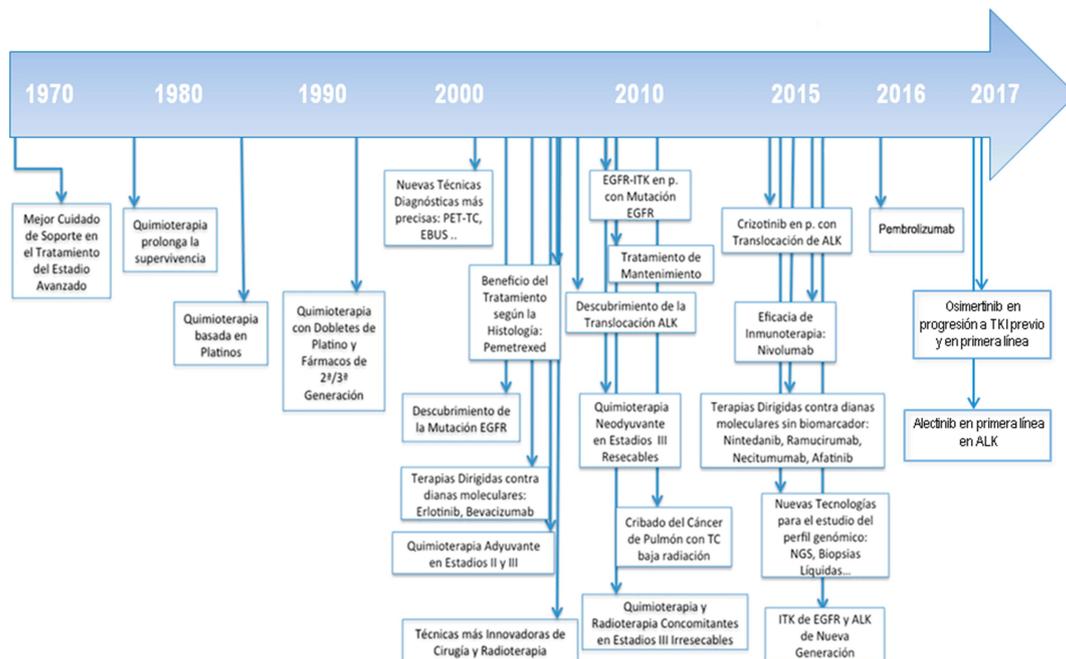


Figura 3.- Avances realizados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón (Fuente: <https://www.seom.org/los-avances-en-cancer-de-pulmon>; fecha de consulta: Abril 2018).

1.2. NANOMEDICINA Y CÁNCER

1.2.1. Fundamentos de los nanomedicamentos

Según *The European Science Foundation*, la Nanomedicina puede definirse como la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y, en consecuencia, el entendimiento de los procesos fisiopatológicos que intervienen en el origen y curso de una enfermedad determinada (Duncan y Gaspar, 2011).

Los nanosistemas son sistemas transportadores de fármacos, de escala 10^{-9} , que pueden ofrecer una mayor eficacia terapéutica con una menor toxicidad. Estos sistemas se inspiraron en el concepto de Paul Ehrlich de la “bala mágica” (Brigger y cols., 2002). Esta tecnología proporciona un “camuflaje” del principio activo para no ser reconocido por los sistemas inmunológicos de defensa y así evitar su retirada prematura antes de cumplir con su efecto farmacológico. Los nanosistemas permiten combinar distintos componentes activos en el interior de su estructura para que actúen sobre dianas terapéuticas. Pueden liberar el fármaco de manera controlada en respuesta a estímulos: como el pH, la temperatura o el gradiente magnético (Brigger y cols., 2002) y también evitan ser reconocidos por la bomba de p-GP

(Lollo y cols., 2011). A su vez, los sistemas más evolucionados (denominados plataformas multifuncionales de liberación de fármacos), incluyen componentes que permitirán su seguimiento mediante técnicas de imagen y servirán también para diagnosticar e identificar el estadio de una determinada patología (Kemp y cols., 2016).

En la elaboración de los nanosistemas se pueden incluir materiales muy diversos. De forma general, se podrían distinguir dos grandes grupos (Torchilin, 2014) (Figura 4):

a) **Nanoestructuras orgánicas:** se utilizan materiales poliméricos para elaborar nanosferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros, conjugados polímero-fármaco y conjugados de proteína-fármaco.

b) **Nanoestructuras inorgánicas:** aquí se pueden encontrar nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono.

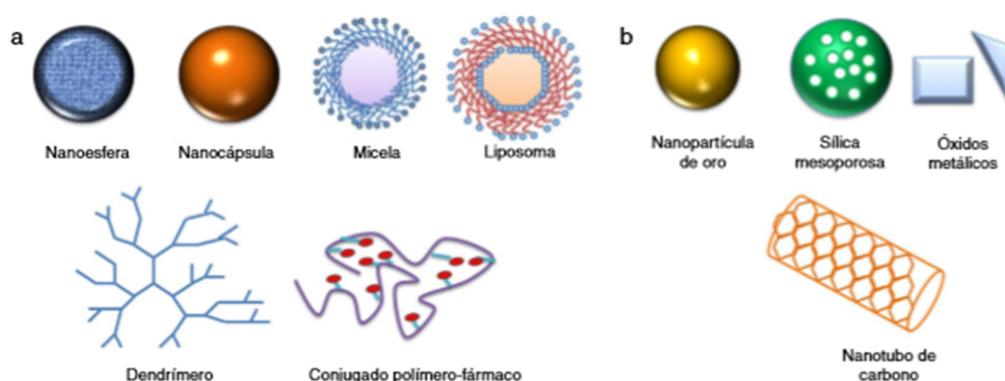


Figura 4.- Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) (fuente: Rojas-aguirre y cols., 2016).

Estos nanomedicamentos presentan una gran ventaja frente a los medicamentos convencionales ya que muestran selectividad por el tejido tumoral, lo que se denomina orientación selectiva o *targeting* (Lollo y cols., 2011). Este *targeting* puede ser pasivo o activo.

En el **targeting pasivo**, el transporte de nanosistemas se realiza a través de espacios intracelulares característicos del endotelio de los capilares del tumor hacia el intersticio tumoral, donde se producirá un acúmulo de dichos nanomedicamentos favorecido por la pobre circulación linfática que presentan estos tejidos y por la endocitosis de dichas células (Lollo y cols., 2011) (Figura 5) .

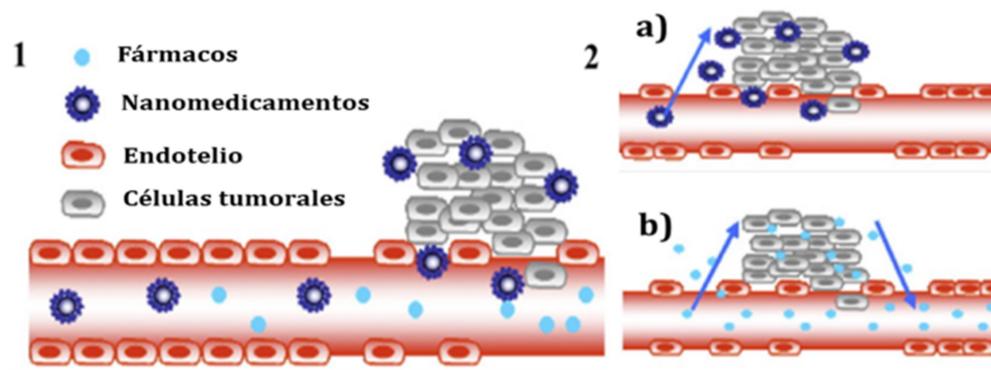


Figura 5.- *Targeting* pasivo. Mecanismo de biodistribución selectiva de nanomedicamentos respecto a otros fármacos (1); nanosistemas retenidos por la pobre circulación linfática (2a); mientras que fármacos tradicionales vuelven a circulación (2b) (Fuente: Lollo y cols., 2011).

El tamaño del nanosistema es un parámetro que ha de controlarse para que sea selectivo por el tejido tumoral, debiendo ser inferior a los 400 nm. La carga superficial de los nanomedicamentos debe ser neutra o aniónica, para minimizar la interacción con opsoninas (moléculas coadyuvantes de la fagocitosis). Esta superficie también debe tener una hidrofilia y composición química adecuada para evitar ser eliminado por el Sistema Fagocítico Mononuclear (*Mononuclear Phagocitic System*, MPS). Generalmente, el MPS tiene más dificultad en reconocer partículas hidrofílicas, por lo que en su formulación se incorporan polímeros hidrófilos. La pegilación, es la técnica más utilizada para dar dotar de la hidrofilia deseada al nanosistema, usándose frecuentemente polímeros de la familia de los polietilenglicoles (PEG) (Lollo y cols. 2011).

El **targeting activo** se basa en procesos de reconocimiento. Para ello, se emplean técnicas que modifican la superficie del nanosistema agregando diferentes tipos de moléculas o ligandos. Las moléculas y/o ligandos añadidos, son dirigidos selectivamente a receptores superficiales de células tumorales. Ejemplos de dichos receptores son: receptores de transferrina; receptores de folato; glicoproteínas de membrana como las lectinas o receptores de factores de crecimiento epidérmico, los cuales están estrechamente relacionados con los procesos de crecimiento y progresión tumoral (angiogénesis, proliferación, invasión y metástasis) (Guisasola, 2017).

El *targeting* activo consigue incrementar la actividad terapéutica de los fármacos asociados, y disminuir los efectos indeseados (Lollo y cols., 2011).

1.2.2. Nanomedicamentos y cáncer

Las limitaciones encontradas en las terapias oncológicas convencionales han impulsado el desarrollo y la aplicación de la Nanotecnología en la investigación de medicamentos anticancerígenos más eficaces y seguros. Estos fármacos se distribuyen ampliamente por todo el organismo y no tienen especificidad por las células cancerosas, de ahí su gran toxicidad y la aparición de importantes efectos adversos (Braga y Fernel, 2016).

Se ha logrado un considerable avance tecnológico en la aplicación de la Nanomedicina a la terapia oncológica. Sin embargo, existen una serie de obstáculos para que esta disciplina se convierta en una auténtica herramienta en la terapia contra el cáncer: complejidad y heterogeneidad de la biología tumoral, conocimiento parcial sobre las interacciones nanosistema-tejido y dificultades para la aplicación clínica y comercialización (Shi y cols., 2017).

El nanomedicamento ideal utilizado en el tratamiento del cáncer debería reunir los siguientes requisitos (Sebastian, 2017):

a) Ser capaz de incorporar una gran cantidad de fármaco, a modo de reservorio, para disminuir el número de dosis a administrar. Si, además, es capaz de incorporar dos fármacos diferentes podría conseguirse una terapia combinada (Zhang y cols., 2016).

b) Poder ser marcados en su superficie con moléculas capaces de reconocer selectivamente la célula cancerígena, liberando el fármaco de forma optimizada (Li y Auguste, 2015).

c) Ser capaz de minimizar la resistencia ofrecida a los fármacos que transportan (Bao y cols., 2016).

d) Poder ofrecer plataformas multifuncionales para diagnosticar y tratar simultáneamente el proceso cancerígeno (Mura y Couvreur, 2012).

2. OBJETIVOS

1. Conocer el estado vigente del cáncer de pulmón, resaltando especialmente los tratamientos actuales.
2. Revisar el impacto de la Nanotecnología en este ámbito, analizando las diferentes aportaciones realizadas en el campo del diseño y desarrollo de medicamentos y su estatus actual (comercializado o fase de ensayo clínico).
3. Revisar dichos nanomedicamentos, abarcando aspectos tales como: sus características, métodos de formulación y materiales empleados para ello; así como sus principales ventajas e inconvenientes frente a los tratamientos clásicos en el cáncer de pulmón.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo de carácter bibliográfico ha sido realizado tras una intensa, rigurosa y minuciosa búsqueda en bases de datos relevantes como: Web of Knowledge, Medline, Scencedirect, ELSEVIER, PubMed, Bot PLUS, etc., entre los años 2000-2018. Mucha de la información obtenida ha sido contrastada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el Instituto Nacional de Salud, *National Institutes of Health* (NIH).

Los criterios de selección y descarte han sido desarrollados con el objetivo de obtener una información actualizada, novedosa y veraz sobre la temática establecida: “Empleo de nanopartículas en el tratamiento del cáncer de pulmón”. Se desecharon todos los documentos obsoletos y aquellos que presentaban resultados inconcluyentes.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez realizada una exhaustiva revisión bibliográfica, se han encontrado nanomedicamentos en estudios preclínicos, clínicos e inclusive comercializados (tabla 1).

Tabla 1. Formulaciones de nanosistemas para el tratamiento del cáncer de pulmón.

SISTEMA	DESCRIPCIÓN	AGENTE TERAPÉUTICO	ESTATUS
Liposomas	Doxil®	Doxorrubicina	Comercializado
	Thermodox®	Doxorrubicina	Comercializado
	MM 398	Irinotecan	Fase I/III
	Lipoplatin™	Cisplatino	Fase III
Conjugados poliméricos	BIND-014	Docetaxel	Fase II
	KT1	Epirubicina	Fase II
	NKTR-102	Irinotecan	Fase II
	CRLX-101	Camptotecina	Fase I/II
	Genexol-PM®	Paclitaxel	Fase II (USA y Rusia). Comercializado en Corea del Sur.
	NC-6004	Cisplatino	Fase I/II
Conjugados proteína-fármaco	Abraxane®	Paclitaxel	Comercializado
Nanopartículas Metálicas		ARNi dirigido a Akt con nanoplata	Estudios no clínicos
	Nanopartículas de plata	Aplicación de ultrasonido con Nanoplata	Estudios no clínicos
	Nanopartículas de oro (Auroshell®)	Oro	Fase I

A continuación, se realizará un breve comentario de las formulaciones más interesantes encontradas tras la revisión:

4.1 LIPOSOMAS

Los liposomas son estructuras vesiculares constituidas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran un número igual de compartimentos acuosos. Fueron descubiertos por Bangham en 1961. Están compuestos fundamentalmente por fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina), moléculas anfifílicas (cabeza polar + colas apolares) que al dispersarse en agua tienen tendencia a formar bicapas lipídicas concéntricas. Pueden adicionarse otras moléculas a su composición como es el caso del colesterol. Éste aumenta la permeabilidad de las bicapas y la estabilidad *in vitro* e *in vivo*, debido a que favorece un empaquetamiento más denso de los fosfolípidos, además de controlar la velocidad de liberación del activo que encierre. Los principios activos que encapsulen se situarán en las zonas hidrófilas o hidrófobas en función de su naturaleza. La superficie de los liposomas puede ser funcionalizada con distintos ligandos (PEG, anticuerpos, etc.) para lograr su direccionamiento activo (Fenske y Cullis, 2008; Din and cols., 2017).

4.1.1. Doxil®

Doxil® fue el primer medicamento a base de liposomas que contenían doxorubicina, con tamaño comprendido entre 80-90 nm (Figura 6 y 7). Fue aprobado por la FDA en 1995 para tratar el sarcoma de Kaposi (FDA, 2018). Actualmente su uso se ha ampliado al tratamiento del cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas.

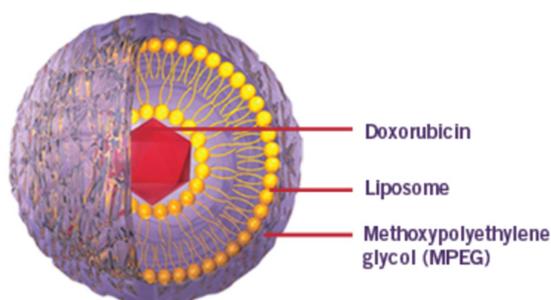


Figura 6.- Representación de Doxil® (Fuente: <https://lilyapp.me/health/article/dai-hoc-duoc-ha-noi-bao-che-thanh-cong-thuoc-dieu-tri-benh-ung-thu-59d2bbf5d78bb88d4fef5a0e.html>; fecha de consulta: Mayo 2018).

El principal efecto adverso que presenta la doxorubicina es la cardiotoxicidad irreversible dosis-dependiente, pudiendo causar la muerte por parada cardíaca. Esta es la principal razón por la que surge Doxil®, un sistema liposomal funcionalizado con polietilenglicol que encapsula, transporta y libera el fármaco de forma controlada (Sanna y cols., 2014). Se acumula en el tejido diana gracias al efecto de retención y acumulación aumentados (efecto

EPR, *Enhanced Permeability and Retention effect*). Por otro lado, se trata de un sistema pegilado que consigue evitar al sistema reticuloendotelial, por lo que se aumenta su tiempo de circulación en sangre, disminuyendo su rápida eliminación.

Otro efecto adverso que se desarrolla, con más frecuencia cuando se administra el fármaco libre, es la eritrodisestesia palmo-plantar. Este síndrome genera enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies, e incluso a veces aparecen ampollas. Debido a este fenómeno se buscaron otras posibles formulaciones alternativas conteniendo doxorubicina en liposomas.

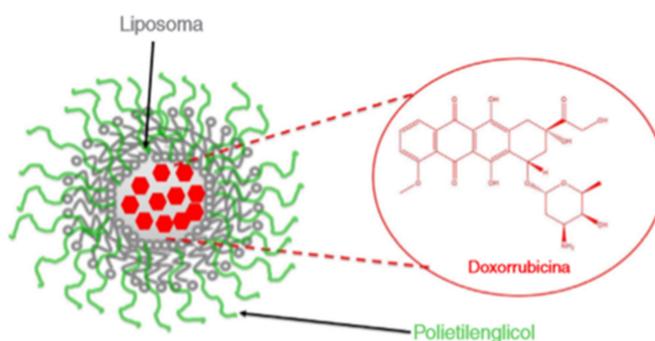


Figura 7.- Representación de Doxil® (Fuente: Rojas-Aguirre y cols., 2016).

4.1.2. Thermodox®

Thermodox® es una formulación que contiene doxorubicina en liposomas termosensibles (Figura 8). Se trata de liposomas que responden a estímulos térmicos. El sistema aprovecha la diferencia de temperaturas que poseen los tejidos sanos y los tejidos tumorales ($\approx 41\text{ }^{\circ}\text{C}$) para liberar el fármaco. A esa temperatura, dos de sus componentes principales (dipalmitoilfosfatidilcolina y monoestearoilfosfatidilcolina) sufren una transición de fase gel-líquido, por lo que se aprovecha esa circunstancia para liberar el fármaco en el tejido tumoral (<http://celsion.com/thermodox/>).

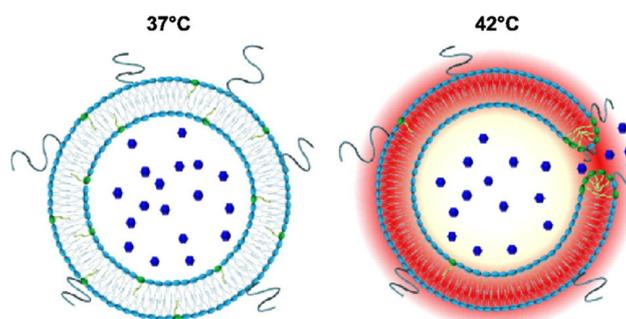


Figura 8.- Representación de Thermodox® ante estímulo térmico (Fuente: (Dou y cols., 2017).

Hasta la fecha, ThermoDox[®] se ha utilizado junto a radiofrecuencia en terapia de ablación tumoral (Dunne y cols. 2017; Lyon y cols. 2017).

4.1.3 MM 398

MM 398 es un sistema liposomal con un tamaño comprendido entre 80-140 nm y que contiene irinotecán como agente activo.

Irinotecán es un análogo semisintético de camptotecina y fue aprobado en 1998 por la FDA. Su eficacia anticancerígena se debe al bloqueo de la ADN topoisomerasa I, inhibiendo la replicación del ADN. La administración de irinotecán en su forma libre puede presentar problemas de eficacia y toxicidad, tales como, neutropenia, neutropenia febril, vómitos, etc. Es por ello que surge la forma liposomal, encapsulando el compuesto activo.

La encapsulación de irinotecán se basa en un intercambio catiónico: este activo se intercambia con trietilamina formando un complejo estable con octasulfato de sacarosa dentro del liposoma (Figura 9). Esto favorece una mayor concentración de fármaco por liposoma y una mayor vida media (Tran y cols., 2017).

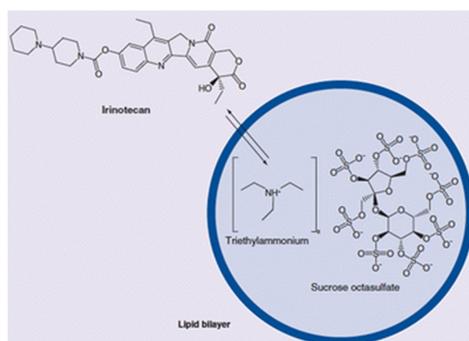


Figura 9.- Representación del intercambio de trietilamina por irinotecán, que forma un complejo estable con octasulfato de sacarosa dentro del liposoma (Fuente: Tran y cols., 2017).

MM 398 se encuentra aprobado como tratamiento de segunda línea en cáncer de páncreas metastásico. Actualmente se realizan estudios clínicos, de fase I/III, en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores sólidos pediátricos (Tran y cols., 2017).

4.1.4 Lipoplatin™

Lipoplatin™ es una formulación liposomal de unos 110 nm compuesta de cisplatino (Figura 10). Este es un agente alquilante que actúa uniéndose al ADN celular inhibiendo su síntesis. Cisplatino es utilizado en quimioterapia para tratar diferentes tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Para la síntesis de Lipoplatin™ son necesarios los siguientes lípidos: colesterol, dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), fosfatidilcolina de soja (lecitina) y conjugados de lípidos N - (carbonil-metoxipolietilenglicol 2000) -1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-DSPE) (Bulbake y cols., 2017). Este conjunto de lípidos formará una estructura liposómica albergando en su interior al agente terapéutico cisplatino.

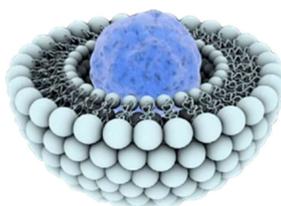


Figura 10.- Representación de Lipoplatin™ (Fuente: [https://alchetron.com/Lipoplatin#- ;](https://alchetron.com/Lipoplatin#-) fecha de consulta: Junio 2018).

Esta formulación liposómica ha incrementado la concentración del agente alquilante en los tejidos tumorales debido al efecto EPR. También ha evadido la opsonización, aumentando así la vida media en circulación sanguínea (Bulbake y cols., 2017).

Ensayos clínicos, en fase III, realizados a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas han revelado que Lipoplatin™, en combinación con paclitaxel, posee una mayor eficacia respecto al tratamiento convencional con cisplatino. También se ha demostrado una reducción de los efectos adversos del agente activo, tales como: mielotoxicidad, neuropatía periférica, ototoxicidad y nefrotoxicidad (Bulbake y cols., 2017). (<https://alchetron.com/Lipoplatin>).

4.2. NANOCONJUGADOS POLIMERICOS

Son nanosistemas formado por polímeros. Existen gran variedad de estas macromoléculas, presentando cada una de ellas características diferentes tales como: peso molecular, carga neta, biodegradabilidad, hidrofobicidad, etc. La elección del polímero será clave para obtener el nanoconjugado deseado.

Existen varios métodos de síntesis, dependiendo de cuál se use, el fármaco será encapsulado o unido covalentemente a un polímero o a una mezcla de éstos (Figura 11). Los polímeros más habituales son: polietilenglicol (PEG) que es un polímero sintético no degradable, ácido poliglutámico (PGA) que es un polímero sintético degradable, ácido poliacrílico (PAA), hidroxipropil metacrilamida (HPMA) y óxido de polietileno (PEO). Estos

aumentan la vida media del compuesto activo en circulación sanguínea y tumores, debido al efecto EPR (Pérez Hernández, 2016).

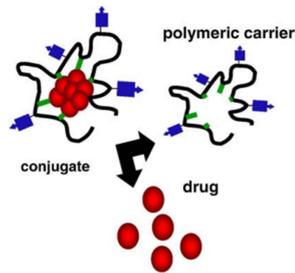


Figura 11.- Esquema de un conjugado polimérico único covalentemente al fármaco (Fuente: Duncan y Vicent, 2010).

Dentro de este grupo se pueden encontrar diferentes estructuras:

a) Micelas poliméricas (Figura 12). Son vesículas elaboradas con polímeros que contienen un núcleo hidrofóbico que encapsula fármacos apolares. Su cubierta es hidrofílica por lo que le permite su inclusión en soluciones acuosas. Es útil para el transporte e hidrosolubilización de fármacos lipófilos e hidrofóbicos, así como para su administración por vía intravascular (Khan, 2010; Pérez Hernández, 2016).

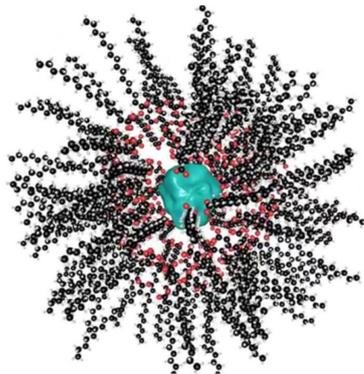


Figura 12.- Representación de una micela polimérica (Fuente: <https://www.youtube.com/watch?v=q7oAsK-7dFw> ; fecha de consulta: Mayo 2018).

b) Dendrimeros (Figura 13). Macromoléculas poliméricas compuestas por varios monómeros que se van ramificando desde el núcleo. Contiene una zona intermedia con capas de amplificación, existiendo espacios internos en los que se pueden incluir el fármaco. En su superficie existen grupos funcionales (amino, carboxilo, hidroxilo...) aportando al dendrímero funciones y características diferentes (Gálvez y cols., 2011; Pérez Hernández, 2016).

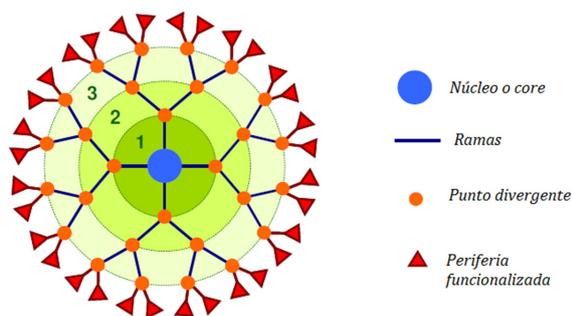


Figura 13.- Representación de un dendrímero y sus diferentes partes (Fuente: <http://docplayer.es/18691017-Sintesis-de-dendrimeros-fosforados-funcionalizados-con-quinina-y-su-utilizacion-como-organocatalizadores-soportados.html>; fecha de consulta: Mayo 2018).

4.2.1 BIND-014

BIND-014, de 100 nm, contiene docetaxel como agente anticancerígeno (Figura 14). Fue la primera formulación basada en conjugados poliméricos.

Docetaxel es un compuesto activo que actúa en la red tubular de las células, impidiendo la mitosis. Tras la administración de este activo pueden aparecer efectos indeseados tales como: neutropenia, anemia, astenia..., también se pueden observar reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC) debido al contenido en etanol empleado en la formulación convencional de doxetacel (AEMPS, 2018). Los efectos sobre el SNC desaparecerán con la nueva formulación, ya que la síntesis de BIND-014 no requiere etanol.

Para la elaboración de BIND-014 es necesaria la conjugación del agente activo con polietilenglicol (PEG), polímero hidrófilo cuya función es evadir la opsonización por anticuerpos y así evitar ser fagocitado. En la superficie del nanosistema encontramos inhibidores de antígeno de membrana específico de próstata (PSMA). PSMA es una proteína expresada en células de cáncer de próstata y en la vasculatura de muchos tumores sólidos no prostáticos.

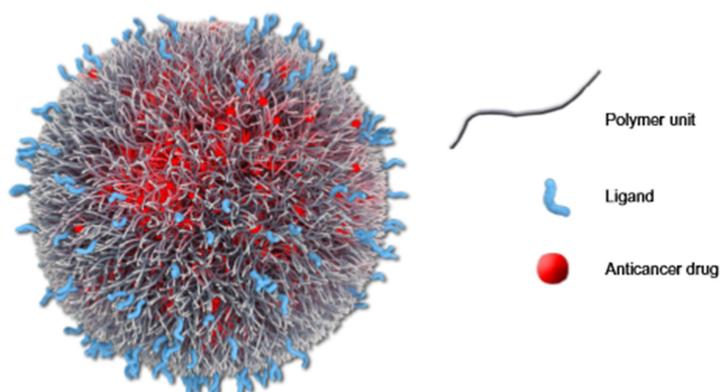


Figura 14.- Representación gráfica de BIND-014 (Fuente: Sanna y cols., 2014).

Estudios realizados a BIND-014 han demostrado la especificidad de este nanomedicamento por las células cancerígenas. Esto es debido al ataque activo de BIND-014 a PSMA, dicha especificidad, inhibidor-antígeno, aporta altas concentraciones de docetaxel a nivel intracelular, proporcionando una mayor citotoxicidad y vida media. Por otro lado, se han observado en tumores que no expresan PSMA efectos similares de BIND-014 con y sin inhibidor de PSMA, esto es debido al efecto EPR y no al ataque activo del inhibidor de PSMA (Sanna y cols., 2014). En conclusión, BIND-014 presenta un gran potencial en la terapéutica de tumores sólidos que expresan PSMA, como es el caso del cáncer de pulmón.

Esta formulación fue evaluada en ensayos preclínicos en fase II para determinar su eficacia y seguridad como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Estos estudios revelaron que BIND-014 proporciona mejoras significativas en seguridad y tolerabilidad, respecto a docetaxel convencional (Boyle, 2016).

4.2.2 KT-1

KT-1, también conocido como 2P-EPI, se diseña a base de moléculas poliméricas de alto peso molecular, N-(2-Hidroxipropil)metacrilamida (HPMA), formando copolímeros. El fármaco anticanceroso epirrubicina (EPI) se une a una secuencia tetrapéptica (glicina-fenilalanina-leucina-glicina) de la cadena principal del polímero HPMA. Esta unión es estable en la circulación sanguínea pero susceptible de ser atacado por enzimas lisosómicas que se encuentran en tejido tumoral (Figura 15), por lo que se ve aumentada la vida media de EPI (Yang y Kopeček, 2017; Thera, 2018).

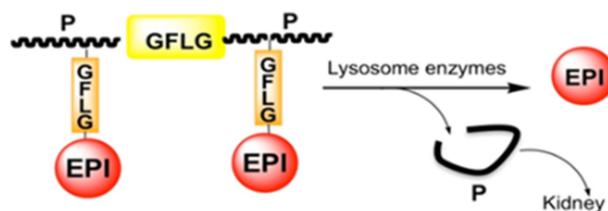


Figura 15.- Representación de KT-1 en célula tumoral siendo atacado por enzimas lisosómicas, produciendo la liberación del fármaco epirrubicina para ejercer su acción, también se desprende el polímero HPMA que será excretado en orina (Fuente: Thera, 2018).

El polímero HPMA es soluble en agua, atóxico, es excretado por riñones y tiene la posibilidad de unirse a varios agentes terapéuticos. La unión polímero-fármaco aporta una mayor solubilidad y estabilidad al principio activo (Thera, 2018).

Epirrubicina es el 4-epímero de la doxorubicina. Es considerado como uno de los agentes anticancerígenos más relevantes ya que ha demostrado, a dosis equimolares, tener efectos citotóxicos semejantes a doxorubicina pero con menores efectos indeseados en tejido cardíaco y en medula ósea (Yang y Kopeček, 2017).

Estudios preclínicos en fase II determinaron que KT-1 presenta mayor afinidad por el tumor que el fármaco libre, ejerciendo un mayor efecto terapéutico debido al efecto EPR. Esta línea de investigación va dirigida a tumores sólidos, entre ellos el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Thera, 2018).

4.2.3 NKTR-102

NKTR-102, también conocido como etirinotecán pegol. Es un conjugado polimérico de PEG de cadena larga con irinotecán, ambos se encuentran enlazados por un conector escindible tipo éster (Figura 16). NKTR-102 penetra en los vasos tumorales más fácilmente que en la vasculatura normal (Pillai, 2014). El conector tipo éster es hidrolizado en el tumor dando como resultado una exposición prolongada de irinotecán. Este será metabolizado dando el metabolito activo SN-38, por lo tanto, este nanosistema actúa como profármaco (Hoch y cols., 2014; Chen y cols. 2017).

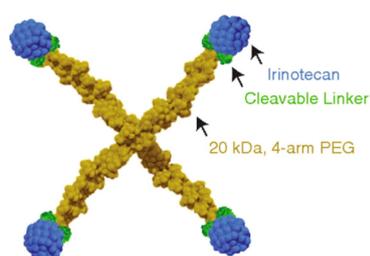


Figura 16.- Representación esquemática de NKTR-102 (Fuente: Hoch y cols., 2014).

Irinotecán fue aprobado por la FDA en 1998 como agente anticancerígeno, siendo un inhibidor de la topoisomerasa I. Los efectos adversos más importantes de este compuesto son diarrea severa y supresión del sistema inmune, por lo que surgen nuevas formulaciones que intentan dirigirse al tumor (Pillai, 2014).

NKTR-102 se encuentra en estudios preclínicos de fase II. Está dirigido a pacientes con metástasis cerebrales refractarias y con cáncer de pulmón avanzado. En dichos estudios, se ha mostrado que este nanoconjugado tiene una vida media de 37 días, acumulándose en el tejido tumoral por lo que se reducen los efectos indeseados de irinotecán (Nagpal y cols., 2017). En conclusión, etirinotecán pegol posee una actividad prometedora con un perfil toxicológico aceptable en el tratamiento a pacientes sensibles a la quimioterapia (Chen y cols., 2017).

4.2.4 CRLX-101

CRLX-101 es un nanosistema de unos 30-40 nm formulado con camptotecina (CPT), este compuesto es conjugado covalentemente con un copolímero lineal de ciclodextrina y polietilenglicol (CD-PEG). Estos copolímeros con CPT se auto-ensamblan mediante interacciones intramoleculares e intermoleculares formándose la nanopartícula (Figura 17) (Young y cols., 2011).

Camptotecina fue aislada por primera vez en el 1958. Es un compuesto natural con acción inhibitoria de la enzima topoisomerasa I. Se caracteriza por su baja estabilidad en condiciones fisiológicas, ser insoluble en agua, poseer una vida media baja y presentar efectos tóxicos sistémicos. Estas limitaciones conllevaron a desarrollar nuevas formulaciones y derivados del fármaco, así surge CRLX-101.

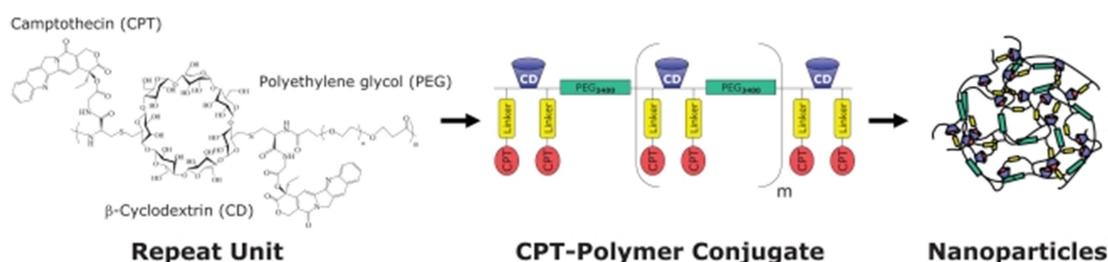


Figura 17.- Estructura y representación esquemática de CRLX-101 (Fuente: Young y cols., 2011).

Estudios preclínicos revelaron que CRLX-101 se acumula en el tejido tumoral debido al efecto EPR inhibiendo su crecimiento, mostrando tener una mayor eficacia y vida media que camptotecina libre (Alphandér y cols. 2015). Actualmente un estudio en fase II pretende

mostrar que CRLX-101 es capaz de aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (Hare y cols., 2017; NIH, 2018).

4.3.5 Genexol-PM®

Genexol-PM (Figura 18), es una formulación constituida por micelas poliméricas de 20-50 nm. Para la síntesis de este nanoconjugado se emplean polímeros tales como el ácido poliláctico (PLA) en el núcleo hidrófobo y polietilenglicol (PEG) en la superficie hidrófila. En el núcleo se encuentra el fármaco paclitaxel, compuesto muy lipófilo. Tanto PLA como PEG son biodegradables.

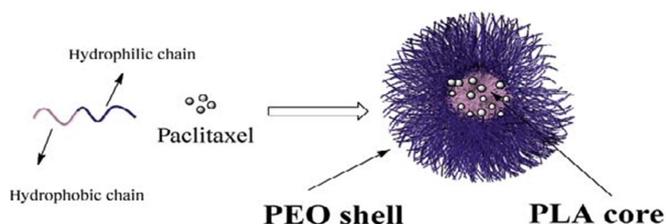


Figura 18.- Representación de Genexol-PM® (Fuente: https://www.researchgate.net/figure/Formulation-of-polymeric-micelle-loaded-Genexol-PM_fig14_278321126?_sg=AyoHU40xFeVrFpeGjsTsWaLLvpvlj1lgJ87XWGzI_AVbf5jhR5hYPOy3WenP3bosTu_PY0XrmFt8TIGovBEKGg; fecha de consulta: Mayo 2018).

Estudios realizados *in-vivo*, han mostrado una serie de ventajas con respecto a la solubilidad, toxicidad, eficacia e hipersensibilidad, respecto al paclitaxel convencional (solución para perfusión) (Lee, 2018; Samyang, 2018). Los efectos indeseados del paclitaxel convencional son dosis-dependiente, presentando una farmacocinética no lineal ocasionada por un acúmulo en los tejidos.

Por otro lado, en la formulación está presente el aceite de ricino polietoxilado (Cremophor-EL). Este excipiente facilita la solubilización del fármaco, pero puede producir hipersensibilidad significativa (caracterizada por disnea e hipotensión) cuando se administra por perfusión durante 1 hora. Todas estas limitaciones conllevaron el desarrollo de nuevas formulaciones, entre ellas Genexol-PM (Lim y cols., 2009).

Actualmente Genexol-PM se encuentra comercializado en Corea del Sur. En USA y Rusia se siguen desarrollando estudios preclínicos en fase II que tienen como objetivo mostrar las ventajas de Genexol-PM respecto al paclitaxel convencional, en términos de eficacia y seguridad, como terapia de primera línea en cáncer de pulmón no microcítico avanzado (Han y cols., 2017; Tran y cols., 2017).

4.2.6 NC-6004

NC-6004 (Figura 19), es una micela polimérica de unos 30 nm. Este nanosistema es formulado con copolímeros de PEG y ácido poliglutámico, en su interior se halla coordinado el agente citotóxico cisplatino con el ácido poliglutámico (Hang y cols., 2016; Doi y cols., 2017).

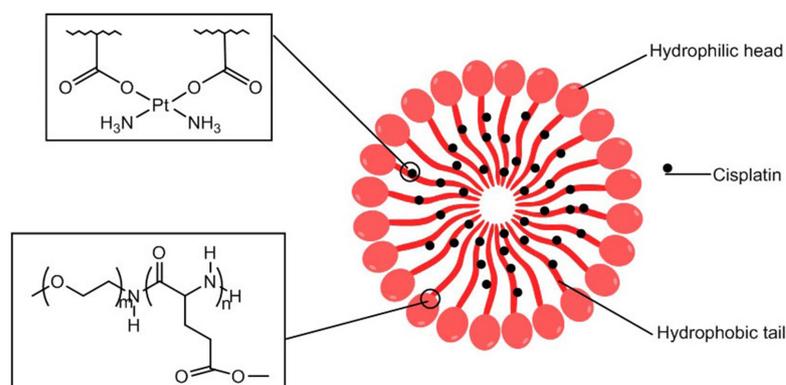


Figura 19.- Estructura de NC-6004 (Fuente: Hang y cols., 2016).

Esta formulación presenta una serie de ventajas respecto al tratamiento convencional con cisplatino. NC-6004 muestra una mayor afinidad por el tejido tumoral debido al efecto EPR, también se ha observado un incremento de la vida media del fármaco debido a la liberación paulatina de cisplatino en presencia de iones cloruro. Este nanomedicamento ha demostrado tener una mayor respuesta anticancerígena con menor neurotoxicidad y nefrotoxicidad, reacciones adversas ocasionadas por cisplatino convencional (Doi y cols., 2017).

Actualmente NC-6004 se encuentra en ensayos clínicos de fase I y II en combinación con gemcitabina. La finalidad de estos estudios es determinar la dosis terapéutica y evaluar la actividad, seguridad y tolerabilidad del nanosistema, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

4.3 NANOCONJUGADOS PROTEÍNA-FÁRMACO

Este grupo de nanomedicamentos está formado por proteínas que servirán de vehículo para transportar el fármaco. En algunos de estos conjugados el uso de proteínas favorece la especificidad por el tumor, ya que se unirá selectivamente a las células cancerosas (Khan, 2010).

4.3.1 Abraxane®

Abraxane® es un nanomedicamento aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2005 y por la EMA (*European Medicines Agency*) en 2008 (Gawde y cols.

2017; Tran y cols., 2017). Actualmente se encuentra autorizado en España en forma de polvo para suspensión (Pillai, 2014; AEMPS, 2018).

La formulación de este medicamento se basa en nanopartículas de 130 nm conjugadas de paclitaxel con albúmina (Figura 20).

Paclitaxel es un agente antimicrotubular de origen natural indicado en la terapia de diferentes tipos de cáncer, fue descubierto en 1968 y hoy en día es comercializado con el nombre de Taxol. La alta hidrofobia de paclitaxel hace necesario la presencia de etanol y Cremophor EL (CrEL) para solubilizarlo. Estos disolventes son responsables de muchas de las reacciones indeseadas de paclitaxel. La nueva formulación basada en nanoesferas transporta el fármaco con albumina sin necesidad de CrEL para solubilizarlo, dando lugar a una reducción de la toxicidad del medicamento (Pillai, 2014).

La albúmina es una de las proteínas plasmáticas más abundantes en el ser humano. Esta es una de las razones por la que se utiliza como vehículo en la formulación de Abraxane®, evitando que el fármaco sea reconocido por el sistema inmune. La albúmina tiene especial afinidad por el receptor gp60 (albondina) localizado en células endoteliales del tejido tumoral, dando lugar a un incremento de la internalización del nanosistema. En consecuencia, Abraxane® aportará un mayor efecto terapéutico y menor toxicidad (Pillai, 2014).

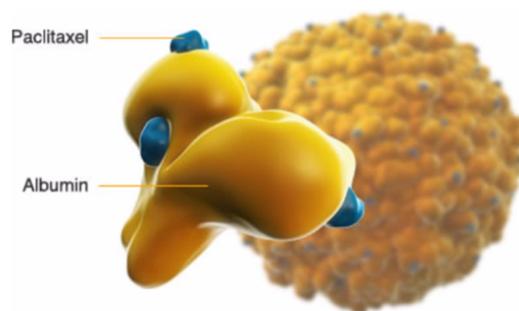


Figura 20.- Representación de Abraxane® (Fuente: <https://www.technologynetworks.com/cancer-research/news/cancer-drug-found-to-have-useful-secondary-effect-281717> ; fecha de consulta: Mayo 2018).

Se ha demostrado que los pacientes tratados con Abraxane® + carboplatino han obtenido un beneficio del 33%, frente al 25% que obtuvieron aquéllos que fueron medicados con paclitaxel convencional + carboplatino. Es por ello que Abraxane® se administra en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en combinación con carboplatino, cuando éste no puede ser intervenido quirúrgicamente o no puede ser tratado con radioterapia (AEMPS, 2018).

4.4 SISTEMAS DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Los nanosistemas metálicos deben de estar formados por materiales biocompatibles hidrófilos (Figura 21), que eviten la opsonización y que sean transportados específicamente a las células diana. Estas características se consiguen prestando especial cuidado en el tamaño, la forma y la carga neta del nanosistema (Pérez Hernández, 2016).

Las nanopartículas metálicas están formadas por un núcleo, una cubierta y ligandos. El núcleo está compuesto por un metal muy reactivo (plata, oro), pudiendo generar especies reactivas de oxígeno (ERO), por ello, que se recubre de un material polimérico (PEG) o poroso (sílice). Esta cubierta también tiene la posibilidad de conjugar ligandos como: principios activos, anticuerpos y péptidos, que facilite la captación del nanosistema por la célula diana. Estos ligando también pueden ser unidos directamente al núcleo (Pérez Hernández, 2016).

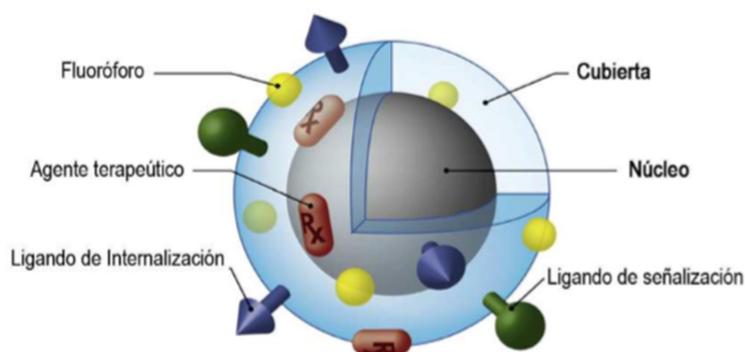


Figura 21.- Representación estructural de un nanosistema metálico (Pérez Hernández, 2016).

4.4.1 NANOPARTÍCULAS DE PLATA

Las nanopartículas de plata (AgNP) pueden presentar diferentes tamaños y formas. Se ha demostrado que las AgNP más pequeñas y triangulares son las que aportan una mayor actividad citotóxica. Esta característica hace que estos nanosistemas sean de gran utilidad en la terapéutica contra el cáncer (Hernández y cols., 2013; Medical Daily, 2014).

Para la elaboración de AgNP se necesita una sal de plata, un agente reductor y un estabilizador. Estos productos serán diferentes según el método de síntesis utilizado. Se pueden encontrar métodos químicos o físicos como: la precipitación química, la pirólisis, el método hidrotérmico, etc. También existen métodos de elaboración ecológicos, llamados química verde, donde el agente reductor será reemplazado por moléculas de organismos vivos como enzimas. Cada una de estas técnicas tienen sus ventajas e inconvenientes, pero todas

ellas presentan en común problemas respecto al tamaño y distribución de la nanopartícula, así como tener un alto costo (Vlăsceanu et al. 2016).

Las AgNP elaboradas por síntesis química pueden ocasionar problemas de toxicidad a largo plazo en pulmones, riñones, hígado... (Ávalos y cols., 2013). Por lo que surgen métodos ecológicos, donde se deja de utilizar sustancias tóxicas en la síntesis de estos nanosistemas. Estudios realizados a AgNP elaboradas por química verde, revelaron que ejercían un efecto citotóxico exclusivamente en células tumorales, disminuyendo los efectos adversos (Vlăsceanu et al. 2016). Aún no se sabe el mecanismo de acción de estos nanosistemas, continúa su investigación.

4.4.1.1 Nanopartículas de plata en combinación con ARNi

Algunos estudios no clínicos han demostrado un posible potencial anticancerígeno contra el adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas, combinando nanopartículas de plata con ARNi dirigido a AKT-1. AKT-1, es una proteína quinasa B (PKB) involucrada en la inhibición de procesos apoptóticos (Dubey y Gopinath, 2018).

La activación de la AKT-1/PKB en la vía PI3K/AKT es una causa de resistencia de muchos agentes terapéuticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, ya que AKT/PKB es muy activa en este tipo de tumor. Por esta razón, la supresión del gen que codifica a AKT-1 es esencial para una terapéutica eficaz.

4.4.1.2 Nanopartículas de plata en combinación con ultrasonidos

La terapia anticancerígena con radiación ionizante está destinada a ser dirigida al tumor. Esta radiación es difícil de focalizarla y se ven afectados muchísimos tejidos sanos produciendo efectos indeseados tales como mutaciones en el ADN.

Estudios realizados en cultivos celulares combinan nanopartículas de plata con ondas de ultrasonido de baja intensidad. Dicha combinación resultó ser selectiva para la destrucción de células cancerígenas de pulmón a diferencia de la terapia con radiación ionizante. El mecanismo preciso de la selectividad por las células tumorales sigue en estudio, ya que podría surgir una nueva línea de tratamiento en este tipo de cáncer (Zhang, 2018).

4.4.2 NANOPARTÍCULAS DE ORO

Estos nanosistemas están formados por oro, elemento con propiedades anticancerígenas y antibacterianas. Las nanopartículas de oro (AuNP) presentan gran

estabilidad y baja toxicidad, haciéndolas útiles en la terapia y diagnóstico de multitud de enfermedades.

Las técnicas empleadas para la síntesis de AuNP pueden ser físicas o por transformación química, siendo esta última la más usada ya que ofrece diferentes formas y tamaños del nanosistema con buena reproducibilidad (Pérez Hernández, 2016).

4.4.2.1 Auroshell®

Auroshell® es un nanosistema de unos 150 nm formulado con sílice y oro (Figura 22). A esta nanopartícula de oro (AuNP) se le conjugan anticuerpos anti-HER2 y un polímero hidrófilo (PEG) (Alphandéry y cols., 2015; Aftab y cols., 2018).

HER2 es una proteína codificada por un protooncogén. Esta proteína se encuentra en la superficie celular y su función está relacionada con la proliferación celular. Cuando se produce una mutación del protooncogén de HER2 formará su oncogén, este producirá una cantidad excesiva de proteína HER2 causando una proliferación celular descontrolada llegando a producir un tumor.

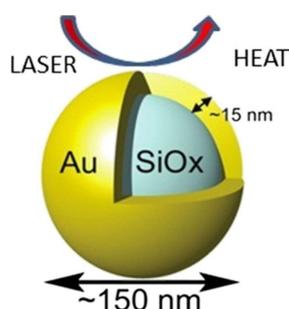


Figura 22.- Representación de Auroshell® siendo irradiado por láser de infrarrojo cercano (Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915001510> ; fecha de consulta: Junio 2018).

Auroshell® se acumula en el tejido tumoral gracias a los anticuerpos anti-HER2 y al efecto de permeabilidad mejorada y retención (EPR).

Cuando Auroshell® se encuentra en células cancerígenas se irradia con láser de infrarrojo cercano, esta técnica es conocida como Aurolase. La energía aportada por el láser será absorbida selectivamente por las AuNPs, produciéndose un aumento de la temperatura que provocará la ablación del tumor (Alphandéry y cols., 2015; Tran y cols., 2017).

Estudios preclínicos en fase I han demostrado la baja toxicidad sistémica y la alta eficacia de esta técnica, posibilitando una nueva vía en el tratamiento de tumores sólidos como es el cáncer de pulmón (Pillai, 2014; Alphandéry y cols., 2015; Tran y cols., 2017).

5. CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor incidencia y mortalidad en el mundo. Gran parte de la terapia actual de esta enfermedad resulta ser muy invasiva y poco específica, ocasionado multitud de efectos indeseados. Es por ello que surgen nuevas líneas de investigación, entre ellas, la nanomedicina.

2. Hasta la fecha son numerosos los estudios y ensayos clínicos realizados con nanomedicamentos. Muchos de ellos con resultados prometedores en la terapia contra el cáncer.

3. El avance tecnológico en la aplicación de la nanomedicina está facilitando una terapia alternativa a la tradicional, aportando soluciones encaminadas a mejorar la eficacia y reducir la toxicidad de los tratamientos oncológicos inespecíficos e invasivos.

4. Existen limitaciones en la nanomedicina que han de seguir siendo estudiadas y mejoradas para obtener nanomedicamentos aún más eficaces. La complejidad de la biología tumoral, la falta de información sobre el mecanismo de acción de los nanosistemas con el tejido tumoral o las dificultades para la aplicación clínica y comercialización, son algunos de los inconvenientes a los que se enfrenta la nanomedicina oncológica.

6. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
- Aftab S, Shah A, Nadhman A, Kurbanoglu S, Aysil Ozkan S, Dionysiou DD, et al. Nanomedicine: An effective tool in cancer therapy. *Int. J. Pharm.* 2018; 540(1-2): 132-49.
- Ahn HK, Jung M, Sym SJ, Shin DB, Kang SM, Kyung SY, et al. A phase II trial of Cremorphor EL-free paclitaxel (Genexol-PM) and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 74(2): 277-82.
- Alphandéry E, Grand-Dewyse P, Lefèvre R, Mandawala C, Durand-Dubief M. Cancer therapy using nanoformulated substances: Scientific, regulatory and financial aspects. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015; 15(10): 1233-1255.
- Ávalos a., Haza A, Morales P. Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. *Rev. Complut. Ciencias Vet.* 2013; 7(2): 1-23.
- Bao Y, Yin M, Hu X, Zhuang X, Sun Y, Guo Y, et al. A safe, simple and efficient doxorubicin prodrug hybrid micelle for overcoming tumor multidrug resistance and targeting delivery. *J. Control. Release.* 2016; 235: 182-194.
- Barrales-cureño HJ, Jesús F De, Hernández C. El Paclitaxel. *Boletín de la Sociedad Química de Perú.* 2015; 29(1): 7-10.
- Barros Dios, Juan Miguel. Epidemiología del cáncer de pulmón (I). Principales factores de riesgo. Evidencia científicas entre la exposición y el cáncer de pulmón. En: Barros Dios, Juan Miguel, editor. Radón y cáncer de pulmón. [Internet]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2012. p.39-50.
- Berlin Grace VM, Viswanathan S. Pharmacokinetics and therapeutic efficiency of a novel cationic liposome nano-formulated all trans retinoic acid in lung cancer mice model. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2017; 39: 223-36.
- Boyle J. BIND Therapeutics Reports Phase 2 Data from iNSITE 1 and iNSITE 2 Trials with BIND-014 and Provides Strategic Update. 2016.
- Braga Vieira D, Fernel Gamarra, L. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. *Einstein* 2016; 14: 99-103.

- Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv.* 2002; 54: 631-651.
- Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: An updated review. *Pharmaceutics.* 2017; 9(2): 1-33.
- Calderón M. Evaluación de nuevas estrategias para el desarrollo de terapias anticancerosas selectivas. Tesis doctoral. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2013.
- Chen H, Dy G, Groman A, Brady W, Jamshed S, Bushunow P, et al. P1.07-001 A Phase II Study of Etirinotecan Pegol (NKTR-102), a Topoisomerase-I Inhibitor Polymer Conjugate, in Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(1): 695-696.
- Cobo M. Cáncer de pulmón, 2017. Disponible en : <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon#content> (fecha de consulta: Abril 2018).
- Din F., Aman W., Ullah I, Qureshi OS, Mustapha O, Shafique S, Zeb A. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int. J. Nanomend.* 2017; 12: 7291–7309.
- Doi T, Hamaguchi T, Shitara K, Iwasa S, Shimada Y, Harada M, et al. NC-6004 phase I study in combination with gemcitabine for advanced solid tumors and population PK/PD analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017; 79(3): 569-78.
- Dou Y, Hynynen K, Allen C. To heat or not to heat: Challenges with clinical translation of thermosensitive liposomes. *J. Control. Release.* 2017; 249: 63-73.
- Dubey P, Gopinath P. Enhanced targeted anticancer potential of AKT-1 siRNA, an inhibitor of Protein Kinase B, in combination with silver nanoparticle against non-small cell lung adenocarcinoma. *Nano-Structures and Nano-Objects.* 2018; 14: 106-9.
- Duncan, R. y Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the Microscope. *Mol. Pharm.* 2011; 8: 2101-2141.
- Duncan R, Vicent MJ. Do HPMA copolymer conjugates have a future as clinically useful nanomedicines? A critical overview of current status and future opportunities. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010;62(2):272-82.
- Dunne M, Hynynen K, Allen C. Thermosensitive nanomedicines could revolutionize thermal therapy in oncology. *Nano Today.* 2017; 16: 9-13.

- Fenske D, Cullis P. Liposomal nanomedicines. *Expert. Opin. Drug Del.* 2008; 5: 25-44.
- FDA: Food & Drug Administration U.S. [En línea]. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=050718>
- Gawde KA, Kesharwani P, Sau S, Sarkar FH, Padhye S, Kashaw SK, et al. Synthesis and characterization of folate decorated albumin bio-conjugate nanoparticles loaded with a synthetic curcumin difluorinated analogue. *J Colloid Interface Sci* 2017; 15: 290-299.
- Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), 2018. Disponible en: <https://www.gecp.org/wp-content/uploads/2018/01/dossier-GECP.pdf> (fecha de consulta: Abril 2018).
- Guisasola E. Nanotransportadores basados en sílice mesoporosa para tratamiento antitumoral. Tesis Doctoral, 2017 (fecha de consulta: Mayo 2018). Disponible en <http://eprints.ucm.es/43894/1/T39019.pdf>
- Han B, Wu YL, Shi M, Gu A. A Open-Label Randomised Controlled Trial of First-Line Genexol-PM / CrEL- Based Paclitaxel plus Cisplatin in Advanced NSCLC Patients Efficacy and Safety of ASP8273 versus Erlotinib or Gefitinib as First-Line Treatment in Subjects with EGFR Mut + NSCLC First-Line Durvalumab plus Tremelimumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced / Metastatic NSCLC : Phase 3 NEPTUNE Study. 2017; 12(1): 1083-1084.
- Hang Z, Cooper MA, Ziora ZM. Platinum-based anticancer drugs encapsulated liposome and polymeric micelle formulation in clinical trials. *Biochem. Compd.* 2016; 4(1): 1.
- Hare JI, Lammers T, Ashford MB, Puri S, Storm G, Barry ST. Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 108: 25-38.
- Hernández M, Torres M, Barrios R. Nanopartículas de plata, aspectos relevantes, 2013. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=884> (fecha de consulta: Junio 2018).
- <http://celsion.com/thermodox/> (fecha de consulta: Mayo 2018).

- Hoch U, Staschen CM, Johnson RK, Eldon MA. Nonclinical pharmacokinetics and activity of etirinotecan pegol (NKTR-102), a long-acting topoisomerase 1 inhibitor, in multiple cancer models. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 74(6): 1125-1137.
- Kemp JA, Shim MS, Heo CY, Kwon YJ. (2015). "Combo" nanomedicine: Co-delivery of multimodal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2016; 98: 3-18.
- Khan DR. The use of nanocarriers for drug delivery in cancer therapy. *J. Cancer Sci. Ther.* 2010; 2(3): 58-62.
- Lee S. An Open-Label, Randomized, Parallel, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Cremophor-Free Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel as First-Line Treatment for Ovarian Cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG-3021). 2018; 50(1): 195-203.
- Leonard S, Lee H, Klinz S, Paz N, Fitzgerald J, Hendriks B. P1.07-006 Preclinical Support for Evaluation of Irinotecan Liposome Injection (nal-IRI, MM-398) in Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(1): 699.
- Lim WT, Tan EH, Toh CK, Hee SW, Leong SS, Ang PCS, et al. Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol[®]-PM) in patients with solid tumors. *Ann. Oncol.* 2009; 21(2): 382-8.
- Liu D., Auguste DT. Cancer targeted therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles. *J. Control. Release.* 2015; 219: 632-643.
- Lollo G, Rivera-Rodriguez G, Torres D, Alonso MJ. Nanoterapias oncologicas: Aplicaciones actuales y perspectivas futuras. *An. la Real Acad. Nac. Farm.* 2011; 77(4): 76-98.
- Lyon PC, Griffiths LF, Lee J, Chung D, Carlisle R, Wu F, et al. Clinical trial protocol for TARDOX: A phase I study to investigate the feasibility of targeted release of lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin (ThermoDox[®]) using focused ultrasound in patients with liver tumours. *J. Ther. Ultrasound.* 2017; 5(1): 1-8.
- Ma WW, Chung I, Lang I, Csösz T, Wenczl MW, Cubillo A, et al. 2365 Nanoliposomal irinotecan (MM-398, nal-IRI) population pharmacokinetics (PK) and its association with efficacy and safety in patients with solid tumors based on the phase 3 study NAPOLI-1 and five phase 1 and 2 studies. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51: 458.

Medical Daily, 2014. Las nanopartículas de plata no tóxicas pronto pueden atacar los tumores cancerígenos. Disponible en: <http://www.medicaldaily.com/new-non-toxic-silver-nanoparticles-may-soon-target-cancer-tumores-287122> (fecha de consulta: Mayo 2018).

Mura S., Couvreur, P. Nanotheranostics for personalized medicine. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2012; 64: 1394-1416.

Nagpal S, Wakelee H, Padda S, Bertrand S, Acevedo B, Tisch AH, et al. P2.03b-012 A Phase II Study of Etirinotecan Pegol (NKTR-102) in Patients with Refractory Brain Metastases and Advanced Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(1): 940.

Natale R, Socinski M, Hart L, Lipatov O, Spigel D, Gershonhorn B, et al. 41 Clinical activity of BIND-014 (docetaxel nanoparticles for injectable suspension) as second-line therapy in patients (pts) with Stage III/IV non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer. European Association for Cancer Research.* 2014; 50: 19.

NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. CRLX-101. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380769?term=CRLX-101&rank=3> (fecha de consulta: Abril 2018).

NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. DOTAP. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01455389?cond=nanoparticle%2C+lun%2C+cancer%2C&rank=1> (fecha de consulta: Mayo 2018).

NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. Doxil. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01051362?term=doxil&cond=Lung+Cancer&rank=2> (fecha de consulta: Mayo 2018).

NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. Genexol-PM. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01770795?term=NCT01770795&rank=1> (fecha de consulta: Abril 2018).

NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. NC-6004. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240238?term=NC-6004&cond=Lung+Cancer&rank=1> (fecha de consulta: Junio 2018).

- NIH: National Institutes of Health EE.UU.. National Library of Medicine, 2018. NKTR-102. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976143> (fecha de consulta: Abril 2018).
- Omar R, Yang J, Alrushaid S, Burczynski FJ, Minuk GY, Gong Y. Inhibition of BMP4 and Alpha Smooth Muscle Actin Expression in LX-2 Hepatic Stellate Cells by BMP4-siRNA Lipid Based Nanoparticle. *J. Pharm. Sci.* 2018; 21: 119-34.
- Pérez Hernández M. Estudio del mecanismo molecular de apoptosis y de la seguridad de la terapia fototérmica aplicada al tratamiento del cáncer utilizando nanoprismas de oro funcionalizados. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 2016; 215.
- Pillai G. Nanomedicines for Cancer Therapy: An Update of FDA Approved and Those under Various Stages of Development. *SOJ Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 1(2): 0-13.
- 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?. *Educación Química* 2016; 27: 286-291.
- Samyang Biopharmaceuticals Corp, 2018. Disponible en: <https://www.samyangbiopharm.com/eng/ProductIntroduce/injection01> (fecha de consulta: Mayo 2018).
- Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: Focus on cancer. *Int. J. Nanomed.* 2014; 9(1): 467-83.
- Sarkar S, Osama K, Jamal QMS, Kamal MA, Sayeed U, Khan MK, et al. Advances and Implications in Nanotechnology for Lung Cancer Management. *Curr. Drug Metab.* 2017; 18(1): 30-38.
- Sebastian, R. Nanomedicine - the Future of Cancer Treatment: A Review. *J. Cancer Prev. Curr. Res.* 2017; 8(1): 00-265.
- SEOM, 2018. La cifras del cáncer en España. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf (fecha de consulta: Abril 2018).
- Shen S, Xia JX, Wang J. Nanomedicine-mediated cancer stem cell therapy. *Biomaterials.* 2016; 74: 1-18.

- Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad, OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Cancer*. 2017; 17: 20–37.
- Thakur RP, Rai KN. Advances and Implications. *Curr. Drug Metab*. 2017; 18: 30-38.
- Thera Target, 2018. Disponible en: <https://theratarget.com/technology/polymer-drug-carrier-system/57-polymer-drug-carrier-system> (fecha de consulta: Abril 2018).
- Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2014; 13: 813-827.
- Tran S., DeGiovanni PJ, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clin. Trans. Med*. 2017; 6: 44.
- Vlăsceanu GM, Marin Ș, Țiplea RE, Bucur IR, Lemnaru M, Marin MM, et al. Silver nanoparticles in cancer therapy. *Nanobiomaterials Cancer Ther. Appl. Nanobiomaterials*. 2016; 7: 29-56.
- Xiong Y, Zhao Y, Miao L, Lin CM, Huang L. Co-delivery of polymeric metformin and cisplatin by self-assembled core-membrane nanoparticles to treat non-small cell lung cancer. *J. Control. Release*. 2016; 244: 63-73.
- Yang J, Kopeček J. The light at the end of the tunnel—second generation HPMA conjugates for cancer treatment. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*. 2017; 31: 30-42.
- Young C, Schlupe T, Hwang J, Eliasof S. CRLX101 (formerly IT-101)– A Novel Nanopharmaceutical of Camptothecin in Clinical Development. *Current Bioactive Compounds*. 2011; 101: 8-14.
- Zhang L, Zhang R, Yang J, Wang J, Kopeček J. Indium-based and iodine-based labeling of HPMA copolymer-epirubicin conjugates: Impact of structure on the in vivo fate. *Journal of controlled release : J. Control. Release*. 2016; 235: 306-318.
- Zhang R X, Wong H L, Xue H Y, Eoh J Y, Wu XY. Nanomedicine of synergistic drug combinations for cancer therapy. Strategies and perspectives. *J. Control. Release*. 2016; 240: 489-503.

Zhang X. Journal of Photochemistry & Photobiology , B : Biology Biofabrication of silver nanoparticles and their combined effect with low intensity ultrasound for treatment of lung cancer. J. Photochem. Photobiol. B Biol. 2018; 181: 122-6.

Zhao M, Li H, Bu X, Lei C, Fang Q, Hu Z. Quantitative Proteomic Analysis of Cellular Resistance to the Nanoparticle Abraxane. ACS nano 2015; 9(10): 10099-10112.

Zhao M, Li H, Ma Y, Gong H, Yang S, Fang Q, et al. Nanoparticle abraxane possesses impaired proliferation in A549 cells due to the underexpression of glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase 1 (GNPNAT1/GNA1). Int. J.Nanomed. 2017; 12: 1685-1697.