



# NANOTRANSPORTADORES POLIMÉRICOS PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMAS HEPÁTICOS

Jennifer Vanessa Cabezas Cárdenas

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

El cáncer hepático es una de las enfermedades más frecuentes dentro del territorio de enfermedades provocadas por tumores, representa el 2,6% de todos los cánceres. Debido a la importante mortalidad que deja a su paso, se ha estado estudiando a lo largo de los últimos años tratamientos alternativos a los utilizados actualmente. Por ello, la nanotecnología tiene un gran interés en desarrollar distintos sistemas poliméricos que ayuden a tratar este tipo de patologías.

## 1. Introducción y antecedentes

El cáncer hepático es uno de los cánceres que más defunciones produce al año, cerca del 4,4% de las muertes por esta enfermedad. Dentro de los tumores del hígado el hepatocarcinoma es el más frecuente (80-90% de los casos).

La incidencia más alta de esta enfermedad se encuentra en el Sudeste asiático y África subsahariana, donde aparece en edades tempranas. Centrándonos en España podemos observar 5522 casos, según estudio de SEOM en 2014.

Este cáncer, al igual que el resto de los cánceres se originan cuando el ADN de una célula cambia o se daña debido a diversas causas.

Algunos de los factores de riesgo que hacen que haya predisposición a esta enfermedad son la raza/grupo étnico, hepatitis viral crónica, cirrosis, consumo excesivo de alcohol, enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2 y compuestos químicos como aflatoxinas, cloruro de vinilo...

Tras el diagnóstico podemos distinguir distintas etapas con sus tratamientos correspondientes: en *estadios iniciales* se trata con resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación; en *estadios intermedios* se trata con TACE (quimioembolización transarterial hepática); en *estadios avanzados* el tratamiento con términos de supervivencia es el Sorafenib; y en *estadios terminales* se recomiendan medidas paliativas.

## 2. Objetivos

- Dar a conocer a grandes rasgos algunos detalles del cáncer de hígado, como la epidemiología y el tratamiento actual en sus distintas fases.
- Identificar los distintos tipos de sistemas poliméricos de tamaño nanométrico en los que está trabajando la nanotecnología en la actualidad.
- Mostrar las nuevas formulaciones de los distintos sistemas poliméricos que están en estudios clínicos, o ya se han aprobado, y que se usan para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

## 3. Material y métodos



## 4. Resultados y discusión

Los fármacos dirigidos al hígado pueden presentarse como una nueva estrategia para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular (CHC), debido a que la estructura de este órgano facilita la acumulación de las sustancias activas en su interior y como consecuencia de ello, se puede conseguir un tratamiento más específico y localizado con una gran reducción de los efectos adversos en tejidos sanos.

Nanovehículos poliméricos para el tratamiento del carcinoma hepático



### Estrategias de vectorización específicas para el hígado

#### Vectorización pasiva

Consiste en el transporte de nanosistemas por simple convección a través de espacios intracelulares hacia el intersticio tumoral y su posterior acumulación en estos tejidos.

#### Vectorización activa

Se basa en el uso de ligandos, como anticuerpos y péptidos, que se unen específicamente a las estructuras de los receptores sobreexpresados en el sitio hacia donde queremos dirigir la nanopartícula.

## SISTEMAS POLIMÉRICOS EN DESARROLLO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPÁTICO

### Conjugados poliméricos

- Polímero-proteína  
Zinostatin Stimalamer® (SMANCS), fue comercializado en 1990. Se emplea para vehicular la proteína antitumoral neocarzinostatina al hepatocarcinoma.
- Polímero-fármaco  
PK2 es una formulación que se encuentra en ensayos de fase II. Se emplea para vehicular Doxorubicina al tumor.

### Micelas

Varias micelas anfifílicas se encuentran en estudio para tratar esta patología. Entre ellas podemos destacar las formadas:

- Por un copolímero de bloque de galactosa que se cargan de Doxorubicina y son específicos de los receptores ASGPR.
- Por el copolímero polietileno-fosfato y poli-e-coprolactona con galactosamina en la superficie, cargadas de Paclitaxel, específicas para la línea HepG2 de un tumor.
- Por galactosil y mono-aminoporfirinas conjugadas con poli-2-aminoetilmetacrilato-poli-e-caprolactona, que van a permitir la liberación de un fotosensibilizador con un agente antitumoral.
- Por polímeros sensibles a la temperatura y al pH inducido, que se cargan con Paclitaxel y actúan en el tumor.

### Dendrimeros

Los dendrimeros pueden ser portadores de fármacos como el cisplatino, 5-fluoracilo... Se está estudiando el dendrimer poliamidoamina (PAMAM), que presenta una excelente biocompatibilidad.

### Nanopartículas poliméricas

Levitag® (tecnología Transdrug®) es una formulación que se encuentra en estudios clínicos de fase II. Se emplea para vehicular Doxorubicina al CHC. Aumenta la supervivencia en los pacientes (tratamiento de 2º línea).

## 5. Conclusiones

El uso de la nanotecnología está abriendo nuevos horizontes en el tratamiento de enfermedades mortales como es el cáncer.

Como se ha podido ver, ya hay algunas formulaciones aprobadas para tratar el CHC que emplean nanopartículas poliméricas como vehículo y otras de ellas están en fases avanzadas de estudio clínico.

Todo esto nos permite tener la esperanza de que en un futuro no muy lejano se pueda emplear estas nuevas estrategias para lograr una curación completa sin tener efectos adversos que imposibiliten una buena calidad de vida mientras dure el tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

- Forner A., Reig M., Varela M., Burrel M., Feliu J., Briceño J. et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>
- Oropesa R., Jáuregui U. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. CENIC. 2012; 43 (3): sept-dic 2012.
- Harivardhan L., Couvreur P. Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases. Journal of Hepatology. 2011; 55: 1461-1466.
- Lollo G., Rivera G., Torres D., Alonso MJ. Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2011; 7 (4): 76-98.
- Li L., Wang H., Yin Z., Xu K., Rachel P., Zheng S. et al. Polymer-and lipid-based nanoparticle therapeutics for the treatment of liver diseases. Nano Today. 2010; 5: 296-312.
- Yan-Jun Z., Li-Hua S., Yan Li. Cathepsin B-cleavable doxorubicin prodrugs for targeted cancer therapy. International Journal of Oncology. 2013; 42: 373-383.
- Torchilin V. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. Nature Reviews-Drug Discovery. 2014; 13: 813-827.
- (...)