



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
“NANOTRANSPORTADORES POLIMÉRICOS
PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMAS
HEPÁTICOS”

Autor: Jennifer Vanessa Cabezas Cárdenas

D.N.I.: 50908555-X

Tutor: Ana Isabel Torres Suárez

Convocatoria: Junio

ÍNDICE:

| | |
|---|----|
| 0. Resumen | 1 |
| 1. Introducción y antecedentes | 1 |
| 1.1 Etiología | 2 |
| 1.2 Factores de riesgo | 2 |
| 1.3 Epidemiología..... | 2 |
| 1.4 Diagnóstico y tratamiento | 3 |
| 2. Objetivos | 4 |
| 3. Material y métodos | 4 |
| 4. Resultados y discusión | 5 |
| 4.1 Tipos de nanovehículos poliméricos para el tratamiento del carcinoma hepático | 5 |
| 4.1.1 Conjugados poliméricos | 6 |
| 4.1.2 Micelas..... | 6 |
| 4.1.3 Dendrimeros..... | 6 |
| 4.1.4 Nanopartículas poliméricas..... | 7 |
| 4.2 Estrategias de vectorización específicas para el hígado..... | 7 |
| 4.2.1 Vectorización pasiva | 8 |
| 4.2.2 Vectorización activa | 8 |
| 4.3 Sistemas poliméricos nanométricos en desarrollo para el tratamiento del Carcinoma Hepático | 9 |
| 5. Conclusiones | 13 |
| 6. Bibliografía | 14 |

0. RESUMEN

El cáncer hepático es una de las enfermedades más frecuentes dentro del territorio de enfermedades provocadas por tumores. Afecta tanto a hombres como a mujeres y además tiene una serie de factores de riesgo que no dependen sólo de la predisposición genética, sino que también dependen de factores externos que tras su intervención pueden desarrollar esta enfermedad.

Debido a la importante mortalidad que deja a su paso esta enfermedad, 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 enfermedades, por lo que se han empezado a diseñar nanovehículos cargados de agentes antitumorales que lleguen de forma específica al foco del tumor y liberen el fármaco, afectando lo menos posible a los tejidos sanos de alrededor.

En la actualidad, muchos de estos sistemas poliméricos nanométricos ya están en fase de estudio clínico y algunos pocos se han comercializado, y han logrado dar resultados positivos en las distintas pruebas que se han realizado para ver su efectividad en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

«Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.¹

Centrándonos en el cáncer hepático, es necesario destacar que es uno de los cánceres que más defunciones producen al año junto con el cáncer de pulmón según los datos de la OMS en 2012.¹

En el hígado se pueden producir tumores primarios o tumores secundarios. En esta revisión nos vamos a centrar en el tipo de tumor primario más común, el carcinoma hepático o hepatocelular.

1.1. Etiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) tienen distintos patrones de crecimiento: algunos comienzan con un tumor sencillo que va creciendo hasta que se propaga a otras partes del hígado; y otros empiezan con muchas manchas pequeñas en el hígado, por lo que no hay un tumor solo. Éste último es el que se observa con mayor frecuencia.²

Éste y el resto de los cánceres se originan cuando el ADN de una célula está dañado. Como sabemos, los genes están compuestos de ADN y en nuestro organismo hay determinados genes que controlan el crecimiento, división y muerte de las células, que son los denominados *oncogenes*, y también se encuentran los genes que desaceleran la división celular o que causan que las células mueran en el momento oportuno y a éstos se les conoce como *genes supresores de tumores*. Por ello, el cáncer puede ser causado por cambios en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores, produciendo el crecimiento proliferativo de células malignas.²

Los cambios o daños en el ADN se pueden dar por diversas causas, entre ellas los químicos como las aflatoxinas, que van a dañar las células del hígado. Según estudios, se ha demostrado que las aflatoxinas pueden dañar el gen supresor TP53, cuya función es evitar que las células crezcan demasiado. El daño de este gen puede provocar un crecimiento de células anormales y la formación de cáncer.²

1.2. Factores de riesgo

Se han encontrado varios factores de riesgo que hacen que la persona tenga mayores probabilidades de padecer carcinoma hepatocelular: incidencia según el sexo, raza/grupo étnico, hepatitis viral crónica, cirrosis, consumo excesivo de alcohol, obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades metabólicas hereditarias, aflatoxinas, cloruro de vinilo y dióxido de torio, esteroides anabólicos, arsénico, infecciones por parásitos y consumo de tabaco.²

1.3. Epidemiología

Cuando nos referimos a los tumores primarios originados en el hígado, el hepatocarcinoma es el más frecuente (80-90% de los casos), seguido a gran distancia por el colangiocarcinoma, el angiosarcoma y el hepatoblastoma (raramente ocurre en la edad adulta).³

Este cáncer es considerado como uno de los tumores malignos más frecuentes, el hepatocarcinoma tiene una frecuencia muy variable que va a depender del género (más

frecuencia en hombres que en mujeres), grupo étnico y región geográfica. Atendiendo a ésta última, podemos distinguir áreas de alta incidencia (Sudeste asiático y África subsahariana), áreas de mediana incidencia (Países mediterráneos y norte de Brasil) y áreas de baja incidencia (América, Australia y norte de Europa). La edad de aparición habitual en zonas de baja incidencia es la edad madura y en zonas de alta incidencia, adultos jóvenes.³

Según el informe “Las cifras del cáncer en España 2014” publicado por SEOM, la incidencia de cáncer de hígado en España es de 5522 casos (72% en varones) suponiendo el 2,6% de todos los cánceres y el décimo por orden de frecuencia. La mortalidad es de 4536 casos al año, correspondiendo al 4.4% de las muertes por cáncer y al séptimo en orden de frecuencia.³

1.4. Diagnóstico y tratamiento

Un diagnóstico precoz de esta enfermedad es fundamental para la supervivencia de los pacientes. El cribado en oncología se define como la realización de un test de forma repetida con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a la neoplasia. En nuestro medio, más del 80% de los pacientes afectados del carcinoma hepatocelular presentan una cirrosis hepática subyacente y en la actualidad el CHC supone una de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis.³ Hay que tener en cuenta que la única posibilidad de aplicar el tratamiento con intención curativa es diagnosticar la enfermedad en una fase asintomática, por lo que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado de la población en riesgo, por ello, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes de cirrosis (independientemente de la etiología) mediante ecografía (US) abdominal.⁴

Hace décadas, el CHC se diagnosticaba en estadios avanzados, cuando el paciente presentaba síntomas y empeoramiento de la función hepática. En este estadio no era posible realizar ningún tratamiento más que los cuidados paliativos.³ En la actualidad en estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa. Estos son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. En estadio intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de supervivencia es la TACE (quimioembolización transarterial hepática) cuando se aplica de acuerdo con los criterios recomendados. En CHC avanzado el único tratamiento que ha demostrado hasta la fecha beneficio en términos de supervivencia es el Sorafenib⁴ (fármaco inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral "in vitro"⁵). Por último, en el estadio terminal se recomienda medidas paliativas.⁴

2. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica se ha realizado con el objetivo de dar a conocer a grandes rasgos algunos detalles del cáncer de hígado, como la epidemiología y el tratamiento actual en sus distintas fases. Además también se ha tratado de identificar los distintos tipos de sistemas poliméricos de tamaño nanométrico en los que está trabajando la nanotecnología en la actualidad para el transporte dirigido de fármacos hacia un lugar de acción concreto.

Otro de los objetivos que se pretende cumplir con este trabajo es 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

Los recursos utilizados en la revisión bibliográfica de este trabajo han sido diversos. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos como ISI Web of Knowledge, PubMed y ScienceDirect de las que hemos recopilado información concerniente al tratamiento y a las nuevas terapias con el uso de las nanomedicinas. También se han usado páginas webs como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y American Cancer Society (ACS), de donde hemos podido extraer los datos de epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad que estamos tratando en este trabajo.

Las palabras claves con las que se han conseguido obtener información y publicaciones en las distintas bases de datos han sido: “hepatic carcinoma”, “targeting”, “nanomedicines”, “nanoparticles cáncer”, “sistemas poliméricos”, “micelas”, “liver hepatic treatment”... Además se ha empleado el buscador Google académico, donde se han encontrado muchos artículos que han contribuido a la revisión de este trabajo.

Se ha intentado usar artículos lo más actualizados posible, por lo que en las búsquedas se ha puesto como margen artículos de una antigüedad máxima del año 2006. Se han seleccionado publicaciones tanto en inglés como en español. Muchas de estas publicaciones se han sacado de revistas de importante renombre en la Comunidad Científica como “Journal of Controlled Release”, “European Association for the Study of the Liver (EASL)”, “Medical Clinic” entre otras.

Toda esta fuente de información ha sido recopilada de revistas y páginas webs de calidad y tras confirmar la veracidad de éstas, se ha pasado a leer y seleccionar los distintos datos aportados para incluirlos dentro de este trabajo.

Para finalizar esta revisión se incluye la bibliografía empleada que se presenta siguiendo las reglas de Vancouver.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La nanociencia es la encargada del estudio, la comprensión y el control de los fenómenos, así como la manipulación de materiales a escala nanométrica. Todas las herramientas y tecnologías empleadas en esta ciencia es lo que se conocen como nanotecnologías. Éstas incluyen estructuras y técnicas a una escala inferior a 100 nm.⁶

La nanotecnología construida con materiales biocompatibles posee un gran potencial en liberación de fármacos de una manera más específica: ya sea de forma pasiva mediante la mejora de las propiedades fisicoquímicas de los nanovehículos (como el tamaño y las propiedades superficiales) o de forma activa con el uso de dispositivos específicos de órganos/tejidos, que permiten la vectorización hacia el lugar de la enfermedad, disminuyendo así los efectos secundarios.⁷

Los fármacos dirigidos al hígado pueden presentarse como una nueva estrategia para el tratamiento del 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.^{7,8}

Cabe destacar que algunas nanomedicinas han logrado un éxito clínico razonable hasta la fecha, ya que, por medio de su mecanismo de acción farmacológico y/o fisiológico se ha demostrado que son capaces de actuar preferentemente en las células cancerígenas, tanto in vitro como in vivo, y mejoran el equilibrio entre la eficacia y la toxicidad de la terapia.⁹

4.1. Tipos de nanovehículos poliméricos para el tratamiento del carcinoma hepático

El tamaño y la distribución de tamaño son las características más importantes de las nanopartículas. Por ello, estas características pueden afectar o no a la liberación de fármacos y, además, pueden determinar el destino biológico, la toxicidad, la distribución in vivo y la capacidad de estos nanovehículos.⁶

Las nanomedicinas que vamos a ver para el tratamiento del carcinoma hepático son los sistemas poliméricos nanométricos.

4.1.1. Conjugados poliméricos

El término conjugado se refiere a nanoestructuras híbridas consistentes en polímeros enlazados covalentemente a un agente terapéutico. Dentro de los conjugados terapéuticos se distinguen dos grupos: conjugados polímero-proteína y conjugados polímero-fármaco.¹⁰

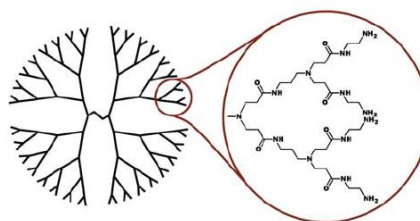
4.1.2. Micelas

Las micelas son nanoestructuras esféricas, de un tamaño de 10 a 100 nm, formadas a partir del autoensamblaje de moléculas anfifílicas, generalmente tensoactivos, proteínas o polímeros sintéticos o naturales. Como resultado de este autoensamblaje y hablando de las micelas poliméricas, éstas están compuestas por un núcleo hidrofóbico y una superficie hidrofílica. Esta superficie o corteza suele estar compuesta por polímeros como poli-(ε-caprolactona) (PCL) y poli-(D,L-ácido láctico) (PLA), que permite la solubilización de fármacos lipófilos. Por otro lado, las micelas poliméricas pueden unirse a ligandos vectorizados para mejorar las estrategias de acumulación del fármaco en el tumor.^{10, 11}

4.1.3. Dendrímeros

Los dendrímeros son nanovehículos poliméricos de entre 2 y 10 nm de tamaño, con ramificaciones en número y posición estrictamente controladas.¹²

Figura 1. Esquema de un dendrímero ¹³



Estas nanopartículas se sintetizan mediante una serie de reacciones sucesivas de adición (o condensación) controladas sobre un núcleo polifuncional. Se puede controlar así en su totalidad la masa molecular final deseada y el tamaño de partícula, igual en todas y cada una de las partículas sintetizadas.⁶

Los dendrímeros de tamaño intermedio tienen una estructura semirrígida, que los hace capaces de retener principios activos y les confiere un gran interés farmacéutico.¹² Las

aplicaciones farmacéuticas de los dendrímeros incluyen formulaciones de antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, fármacos antivirales y agentes antitumorales.¹⁴

4.1.4. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas surgen como alternativa a la inestabilidad de los liposomas. Pueden ser nanoesferas constituidas por una matriz polimérica o nanocápsulas formadas por núcleo con cubierta polimérica.¹⁵

Las nanopartículas poliméricas sólidas (NPS) son partículas de menos de 1 μm aproximadamente de diámetro que se preparan a partir de polímeros naturales o sintéticos. Los polímeros sintéticos más utilizados son poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), y sus copolímeros poli (lactide-co-glicolido) (PLGA). Además, estos polímeros son conocidos por su biocompatibilidad y por la posibilidad de manipular la tasa de degradación, y en consecuencia, la velocidad de liberación de fármacos, por un aumento de hidrofobicidad o un aumento de hidrofiliidad de la nanopartícula.¹⁶

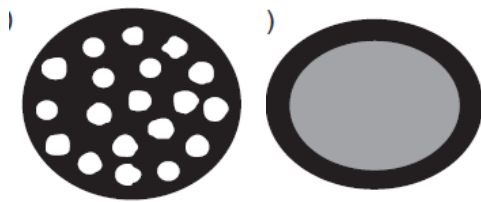


Figura 2. Nanoesferas y nanopartículas respectivamente ¹⁵

4.2. Estrategias de vectorización específicas para el hígado.

Las estrategias de vectorización clásicamente se dividen en pasiva y activa. La acumulación pasiva de nanopartículas terapéuticas en el hígado aumenta la concentración local del fármaco y mejora la difusión en las células enfermas, mientras que minimiza los efectos adversos no específicos en otros órganos. La vectorización activa, por otro lado, tiene la ventaja añadida de facilitar la captación específica del fármaco por células hepáticas dañadas, por lo que va a minimizar la alteración de las funciones fisiológicas de otro tipo de células hepáticas.¹⁷

En la práctica estas dos estrategias de vectorización a menudo operan simultáneamente, ya que primero tienen que darse los mecanismos de captación hepática pasiva para que luego se produzca la internalización celular.

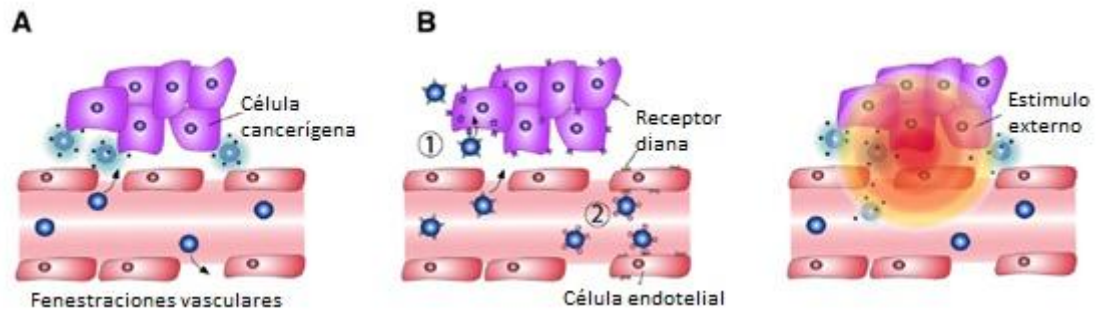


Figura 3. Vectorización pasiva (A) y vectorización activa

4.2.1. Vectorización pasiva

La vectorización pasiva se refiere a la acumulación de nanopartículas terapéuticas en un lugar específico del cuerpo, en este caso en el CHC, debido a ciertas características anatómicas y fisiopatológicas que presenta el sitio donde quiero actuar.¹⁷

Se han diseñado y evaluado muchos tipos de nanovehículos para la vectorización de fármacos hacia tumores. El objetivo de esto es mejorar el tiempo de circulación de la sustancia terapéutica que se encuentra englobada en el nanovehículo, y al hacerlo, poder aprovechar el hecho fisiopatológico de los tumores sólidos que tienden a presentar una vasculatura tortuosa y pobremente diferenciada, permitiendo la extravasación de los vehículos de tamaño nanométrico. Además los tumores tienden a carecer de vasos linfáticos funcionales por lo que no son capaces de eliminar los nanomateriales extravasados y esto, junto con el aumento de la permeabilidad, permite a las nanomedicinas acumularse en los tumores con el tiempo. Este mecanismo se conoce como efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR).⁹

4.2.2. Vectorización activa

A diferencia de la vectorización pasiva, la 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. La orientación activa del fármaco generalmente se aplica para mejorar el reconocimiento y captación por la célula diana, y no para mejorar la acumulación global de la nanomedicina en el tumor.⁹

Se ha observado hasta el momento que los medicamentos nanométricos “clásicos” dirigidos activamente, como los liposomas, polímeros y micelas, no han logrado demostrar un beneficio en el nivel preclínico. Esto se puede atribuir al hecho de que en la vasculatura altamente permeable que rodea el tumor hay un gran número de barreras anatómicas y fisiológicas que

necesitan ser superadas antes de que las nanomedicinas puedan unirse a las células cancerígenas.⁹

Una de las opciones para la vectorización activa en el tratamiento de tumores es dirigir las nanopartículas a las células endoteliales, ya que al tratar a estas células como dianas se puede privar a los tumores de oxígeno y nutrientes, mejorando así la eficacia antitumoral. De esta forma se puede conseguir que los nanovehículos, tras unirse a los vasos sanguíneos del tumor, liberen su contenido en la vasculatura, permitiendo así que los fármacos de bajo peso molecular penetren profundamente en el intersticio del tumor.⁹

4.3. Sistemas poliméricos nanométricos en desarrollo para el tratamiento del Carcinoma Hepático

La última década ha sido testigo de un aumento en la variedad de nanovehículos desarrollados para superar los principales problemas clínicos, como la toxicidad en órganos debido al estrecho margen terapéutico, la mala solubilidad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas de los fármacos, además del desarrollo frecuente de resistencias asociadas a los quimioterapéuticos convencionales.¹⁷

A continuación se van a describir las nanomedicinas ya comercializadas o en avanzados estudios de fase clínica empleados para el tratamiento del cáncer de hígado.

Conjugados poliméricos

Dentro de los conjugados poliméricos vamos a distinguir entre dos tipos: uno que tiene la combinación de polímero-proteína y el otro polímero-fármaco.

En 1990 se lanzó al mercado el primer conjugado polímero-proteína que se dio a conocer bajo el nombre de Zinostatin Stimalamer® o también con las siglas SMANCS. Este sistema fue diseñado por Maeda y colaboradores con el principal objetivo de crear un conjugado adecuado para la administración local en pacientes que tenían un carcinoma hepatocelular.¹⁹ Este conjugado polimérico está formado por estireno-anhidrido maléico (SAM) y la proteína con actividad antitumoral neocarzinostatina (NCS) y se emplea para el tratamiento de hepatocarcinomas. Además, con este sistema se consiguió aumentar considerablemente la lipofilia de la proteína e incrementar su vida media en plasma.¹⁰ Gracias a esto se mejoró la asociación de SMANCS con Lipiodol® (agente de contraste) permitiendo la visualización del tumor y una mejora en el grado de especificidad tumoral.^{10, 19}

El polímero hidroxipropil-metaacrilamida (HPMA) se ha utilizado para formar conjugados con doxorubicina (DOX) y se ha obtenido dos formulaciones denominadas PK1 y PK2 que se encuentran en ensayos clínicos de fase II. La formulación PK2 es un conjugado polímero-fármaco que presenta la particularidad de poseer residuos de galactosamina que favorecen la acumulación hepática del complejo.¹⁰ Este sistema está diseñado para vehicular el fármaco hacia el receptor de asialoglicoproteína (ASGPR), que se expresa selectivamente en los hepatocitos y en las líneas celulares de hepatomas. Estudios farmacocinéticos usando PK2 en ratas y ratones han demostrado una efectiva vectorización hepática, con más de un 70% de DOX liberada selectivamente en el hígado tras la administración intravenosa. Además estudios preclínicos también muestran que PK2 reduce aproximadamente 5 veces la cardiotoxicidad en comparación con la administración intravenosa o intraperitoneal de Doxorubicina libre.²⁰

Estudios de fase I/II han demostrado que la dosis máxima tolerable de PK2 es 160 mg/m² (equivalente a la DOX) y varios pacientes de carcinoma hepatocelular han mostrado una respuesta parcial y/o estabilización de la enfermedad. Las imágenes de la cámara gamma y la tomografía computarizada han revelado que el 15-20% del total de PK2 es retenido en el hígado, pero se concentra mayoritariamente en el tejido hepático normal, mientras que en el tejido dañado se concentra en menor cantidad (relación 5:1 respectivamente), esto sugiere que el polímero de galactosamina que se emplea para la vectorización hacia el tumor se libera principalmente en las regiones normales del hígado, debido a que en estas zonas es donde se incrementa la expresión del ASGPR. A pesar de esta disparidad en la distribución de PK2, la concentración de fármaco en el tejido tumoral es todavía de 12 a 50 veces mayor de lo que sería la administración sola de DOX libre.²⁰

Micelas poliméricas

La versatilidad del núcleo-envoltura anfifílico del modelo micelar, formado por copolímeros sintéticos biodegradables, se ha utilizado dando resultados satisfactorios en la liberación de fármacos en el CHC.¹⁷ (Tabla 1)

A modo de ejemplo, la síntesis de un policarbonato no tóxico biodegradable basado en copolímeros de bloque de galactosa demostró por primera vez que puede autoensamblarse en micelas nanométricas con estrecha distribución de tamaño en ambientes acuosos y utilizarse para la vectorización hacia los hepatocitos. Las micelas cargadas con DOX demostraron una liberación sostenida durante 10 horas y lo más importante es que estos nanovehículos son

específicos para los ASGPR expresados en la línea celular HepG2 de un tumor hepático, lo que implica una mejora en la captación celular y en la citotoxicidad.¹⁷

También se ha demostrado que las micelas anfifílicas de bloque, formadas por el copolímero polietileno fosfato y poli- ϵ -caprolactona y con galactosamina en la superficie, que se cargan con Paclitaxel son captadas por la línea celular HepG2 de un tumor con más afinidad que las micelas control de glucosamina. Además se observó que estos sistemas tienen una citotoxicidad igual a cuando se emplea la misma dosis de Paclitaxel libre.¹⁷

En otro estudio se demostró que el uso de micelas de galactosil y mono-aminoporfirinas conjugadas con poli-2-aminoetilmetacrilato-poli- ϵ -caprolactona para la administración dirigida de un fotosensibilizador a las células HepG2 resultó tener unos efectos fotodinámicos mejorados en comparación con los controles. Este sistema ofrece la capacidad de prevenir la agregación y autoextinción de la porfirina en medios acuosos y también permite la co-liberación potencial del fotosensibilizador con un agente antitumoral como la DOX, mejorando así la quimioterapia.¹⁷

Las micelas funcionales formadas por polímeros sensibles a la temperatura y al pH inducido también son útiles como vehículos para la administración de fármacos antitumorales. Por ello se puede emplear un poli-NIPAAm-co-DMAAm-co-UA, que es un copolímero galactosilatado de N-isopropilacrilamina (NIPAAm), N,N-dimetilacrilamina (DMAAm) y ácido undecenoico (UA), en la liberación vehiculizada de Paclitaxel en las células del CHC. Gracias a las propiedades de estos compuestos se consigue una liberación casi completa de Paclitaxel en las primeras 24 horas. Además, si se incorpora restos de galactosa en estas micelas se consigue un mayor efecto citotóxico en la línea celular de hepatocitos murinos, BNL CL.2.¹⁷

| Segmento hidrofílico | Segmento hidrofóbico | Fco antitumoral | Diámetro (nm) | Concentración crítica micelar (mg/mL) | EE/LC (m%) |
|----------------------|----------------------|-----------------|---------------|---------------------------------------|------------|
| IGPC | PTMC | DOX | 70 | $3,5 \cdot 10^{-3}$ | -/9,3 |
| Polietileno fosfato | PCL | Paclitaxel | ~70 | $8,9 \cdot 10^{-4}$ | 44,2/4,42 |
| Gal-APP-PAEMA | PCL | DOX | 68 | $4,78 \cdot 10^{-2}$ | 13,2/16,5 |
| Poli-NIPAAm-co-PAAm | UA | Paclitaxel | 50-100 | 3,2 | -/25 |

Tabla 1. Micelas poliméricas anfifílicas empleadas como nanovehículos para la liberación de fármacos antitumorales en CHC. [EE: eficacia de encapsulación; LC: contenido cargado; IGPC: 1,2,3,4-di-O-isopropileno-

3-O-MCDO-D-galactopiranosas; PTMC: polítrimetilén carbonato; PCL: poli-ε-coprolactona; Gal-APP-PAEMA: conjugado de galactosil y mono-aminoporfirina con poli-ε-aminoetil metacrilato]

Nanopartículas poliméricas

Uno de los grandes avances en la clínica de las nanopartículas lo representa Livatag® (tecnología Transdrug®), que es un sistema nanoparticulado a base de poli-isocianocrilatos diseñado para la vehiculización de doxorubicina. Este sistema, que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II, ha mostrado la capacidad de aumentar significativamente la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular, en comparación a la conseguida con el tratamiento clásico de quimioembolización.¹⁰

La formulación de Livatag® (doxorubicina transdrug™) fue desarrollada por BioAlliance Pharma S.A., y consiste en nanopartículas de poli(isohexil-cianocrilato) cargadas de DOX que se liberan por vía intraarterial hepática en las células quimioresistentes del cáncer de hígado primario.²¹

La dosis máxima tolerable de esta formulación es 40 mg/m², con esta cantidad se pueden producir toxicidades como un grado 4 de neutropenia, hipotensión severa, reacciones pseudoalérgicas y síndrome agudo de diestrés respiratorio. Por ello, se ha considerado que la dosis de seguridad aceptable es la de 35 mg/m². Además, se ha comparado la eficacia de doxorubicina transdrug™ (DT) en fase II con los tratamientos de referencia actual (como la quimioembolización con fármacos citotóxicos) y se ha conseguido un 88,9% de supervivencia tras 18 meses de tratamiento con DT contra solo un 54,5% de supervivencia en pacientes tratados con el tratamiento estándar habitual. Mientras que los efectos tóxicos observados con el DT fueron los efectos secundarios que se vieron en la fase I del estudio.⁷

A Livatag® se le concedió el estatus de medicamento huérfano en EEUU y Europa. BioAlliance ha empezado un estudio clínico multicéntrico, randomizado de fase III en EEUU y Europa, diseñado para estimar la eficacia de Livatag® en la supervivencia global en cerca de 400 pacientes que padecen carcinoma hepatocelular, resistencia o intolerancia a Sorafenib.²¹ Esto ha llevado a que se emplee como tratamiento de segunda línea del carcinoma hepatocelular después de Sorafenib o en etapas del hepatocarcinoma en las que no existe ningún tratamiento aprobado y disponible.²²

Dendrímeros

Los dendrímeros pueden ser portadores de fármacos y también de agentes de contraste. Pueden llevar agentes citostáticos como cisplatino, metotrexato o 5-fluoruracilo, ligandos de vectorización y grupos que disminuyen la toxicidad.²³

Entre los dendrímeros estudiados para su posible uso en clínica destaca el dendrímero poliamidoamina (PAMAM), que tiene un tamaño de 5 nm de diámetro. Se ha estudiado in vitro por el *Nanotechnology Characterization Laboratory* (perteneciente al National Cancer Institute USA) concluyéndose que presenta una excelente biocompatibilidad, excreción renal y no es inmunogénico.²³

5. CONCLUSIONES

El uso de la nanotecnología está abriendo nuevos horizontes en el tratamiento de enfermedades mortales como es el cáncer. Gracias a estos avances en la ciencia se puede estudiar nuevas formas de transporte selectivo de fármacos hacia tejidos dañados y minimizar los efectos secundarios en los tejidos aledaños.

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, mostrando resultados positivos en las distintas pruebas que se realizan in vitro e in vivo. Esto hace esperar que muy pronto salgan al mercado.

Todo esto nos permite tener la esperanza de que en un futuro no muy lejano se pueda emplear estas nuevas estrategias para lograr un alto porcentaje de pacientes, que con un tratamiento específico, personalizado y orientado hacia el tejido afectado, se cure de forma completa y sin tener efectos adversos que imposibiliten una buena calidad de vida mientras dure el tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; Febrero 2015 [citado 23 abril 2016]. Centro de Prensa. Notas Descriptivas. Cáncer (nº 297). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. ACS: American Cancer Society [Internet]. Atlanta, Georgia: ACS; 2016 [citado 21 de mayo 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdehigado/Guiadetallada/index>
3. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; Marzo 2015 [citado 24 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/higado?start=2>
4. 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>
5. Vademecum [Internet]. Madrid: Vademecum; 2016 [citado 25 abril 2016]. Sorafenib. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-sorafenib-101xe05>
6. Oropesa R., Jáuregui U. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. CENIC. 2012; 43 (3): sept-dic 2012.
7. Harivardhan L., Couvreur P. Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases. Journal of Hepatology. 2011; 55: 1461-1466.
8. Poelstra K., Prakash J., Beljaars L. Drug targeting to the diseased liver. Journal of Controlled Release. 2012; 161: 188-197.
9. Lammers T., Kiessling F., Hennink W., Storm G. Drug Targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. Journal of Controlled Release. 2012; 161: 175-187.
10. 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.

11. Blanco E., Hsiao A., Mann A., Landry M., Meric-Bernstam F., Ferrari M. Nanomedicine in cancer therapy: Innovative trends and prospects. *Cancer Science*. 2011; 102 (7): 1247-52.
12. Romero E., Morilla MJ. Nanomedicinas: la disrupción de la nanotecnología en el mundo farmacéutico. *Mundo Nano*. 2009; 2 (2): 13-26.
13. García-Martínez J. De nanopartículas metálicas encapsuladas en dendrímeros a cluster con monocapa orgánica. *An. Química*. 2006; 102 (4): 23-29.
14. Cheng Y, Wang J, Rao T, He X, Xu T. Pharmaceutical applications of dendrimers: promising nanocarriers for drug delivery. *Front Biosc*. 2008; 13:1447-1471.
15. Gálvez P., Ruiz A., Clares B. El futuro de la medicina clínica hacia nuevas terapias: terapia celular, génica y nanomedicina. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (14): 645-649.
16. Llabot J., Palma S., Allemandi D. Nanopartículas poliméricas sólidas. *Revista Nuestra Farmacia*. 2008; 53:40-7.
17. Li L., Wang H., Yuin 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.
18. Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V., Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities and clinical applications. *Journal of Controlled Release*. 2015; 200: 138-157.
19. Vicent MJ., Duncan R. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer. *Trends Biotechnol*. 2006; 24 (1): 39-47.
20. Yan-Jun Z., Li-Hua S., Yan Li. Cathepsin B-cleavable doxorubicin prodrugs for targeted cáncer therapy. *International Journal of Oncology*. 2013; 42: 373-383.
21. Svenson S. Clinical translation of nanomedicines. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. 2012; 16: 287-294.
22. Torchilin V. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature Reviews-Drug Discovery*. 2014; 13: 813-827.
23. Vila Jato JL., Calvo P. Aplicaciones farmacoterapéuticas. *Cáncer*. [Internet]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/995/1029>