

Nanoterapias en el campo de la Biomedicina

Andrea Tabero¹, Xian Weng-Jiang², Alejandra Martínez de Pinillos³, Pilar Acedo⁴

¹Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, España

²School of Pharmacy, University College London, Reino Unido

³University College London, Reino Unido

⁴Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Reino Unido

1. EL AUGE DE LA NANOMEDICINA Y LA NANOTERAPIA

Con los avances tecnológicos de los últimos años, las nanopartículas han demostrado poseer un enorme potencial para su aplicación clínica. De esta manera surge una nueva disciplina denominada nanomedicina, que puede definirse como la rama de la medicina que aplica el conocimiento y las herramientas de la nanotecnología para tratar y prevenir enfermedades. En este artículo se resumen los avances más significativos en el desarrollo de los nanomateriales más comúnmente empleados en el campo de la nanoterapia y las aplicaciones más relevantes de diferentes nanomedicamentos en el campo de la biomedicina, y más concretamente en la oncología. Además, se destacan algunas de las estrategias más prometedoras adoptadas para incrementar la eficacia y la especificidad de dichos nanomedicamentos así como las perspectivas futuras en dicho campo.

La aplicación de la nanotecnología en distintos tipos de terapias ha despertado un gran interés en las últimas décadas. Esto es debido a que la utilización de nanomateriales en el ámbito clínico aporta soluciones encaminadas, en general, a eliminar o disminuir muchas de las principales limitaciones que presentan los tratamientos con fármacos convencionales. Así, la vehiculización de fármacos en nanopartículas ha demostrado: reducir su toxicidad, incrementar su solubilidad y estabilidad así como el tiempo que permanecen en el torrente sanguíneo, mejorar su selectividad por el tejido o zona a tratar y/o favorecer su liberación de manera controlada, reduciendo la quimiorresistencia. En conjunto, estas ventajas permiten reducir la dosis de fármaco que se necesita utilizar para obtener un efecto terapéutico y disminuyen a su vez su acumulación en tejidos sanos. Todo esto se ha conseguido manteniendo e incluso potenciando la eficacia del tratamiento y a la vez reduciendo los efectos secundarios derivados del mismo.

Además, las nanopartículas pueden ofrecer numerosas ventajas especialmente en relación con la aplicación de tratamientos combinados en el campo de la oncología. Estos tratamientos buscan obtener un efecto terapéutico sinérgico entre dos fármacos con distinta diana tera-

péutica y distinto mecanismo de acción. En estos casos, administrar la dosis exacta de cada fármaco en el área tumoral supone un gran reto, ya que cada compuesto puede presentar una farmacocinética distinta (lo que dificulta que ambos medicamentos se acumulen y retengan en el área tumoral en el momento preciso del tratamiento). La encapsulación de los dos fármacos en una misma nanopartícula permite, por ejemplo, asegurar que en la zona tumoral existe el ratio de concentraciones necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado, lo que suele estar unido generalmente al uso de dosis inferiores de medicamentos (*Anselmo, 2016*).

Por sus propiedades, las nanopartículas son una prometedora herramienta en un área en auge en los últimos años como es la Teragnosis. La Teragnosis hace relación al uso de compuestos que permiten integrar diagnóstico y terapia en una misma formulación, y supone un gran avance hacia la medicina personalizada; es decir, facilitan la preselección de la mejor terapia para cada paciente a través de la predicción de su respuesta a un tratamiento concreto. Las nanoformulaciones empleadas en Teragnosis pueden ser de muy distinta naturaleza. Así, podemos encontrar nanopartículas de sílice, puntos cuánticos (*quantum dots*) o nanopartículas de oro o de hierro que incorporan fármacos quimioterapéuticos como la doxorubicina. Pero las posibilidades que ofrecen las nanoplataformas en este ámbito son muy variadas (*Ahmed 2012*). Un claro ejemplo son los sistemas de diagnóstico complementario basados en nanopartículas. Estos sistemas permiten identificar a los pacientes más susceptibles de responder a un tratamiento específico aportando información sobre la presencia o ausencia de un determinado biomarcador o confirmando, con una alta precisión, la densidad del receptor diana del tratamiento en cuestión. El uso de estas complejas y sofisticadas nanoplataformas, tiene el objetivo principal de promover su acumulación en el tejido diana y facilitar a su vez la evaluación de la eficacia de la terapia utilizada.

Actualmente uno de los mayores campos de investigación así como de aplicación clínica de las nanopartículas es el diagnóstico y la terapia de enfermedades neoplá-

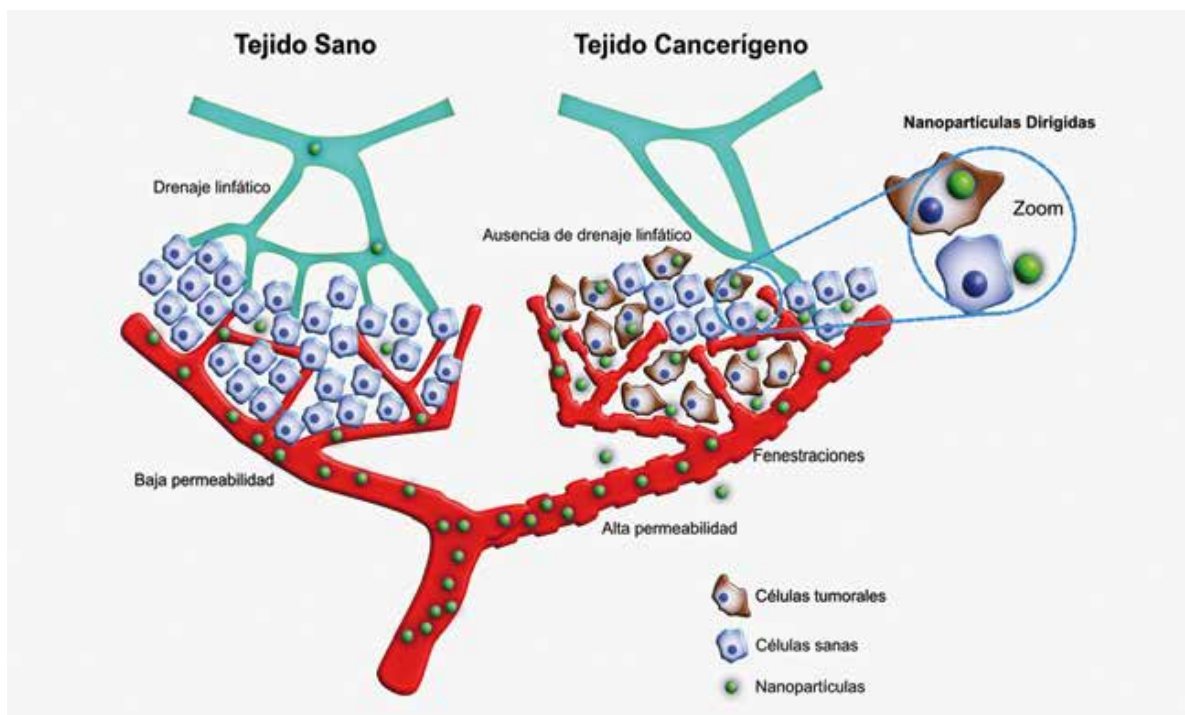


Figura 1.

Representación esquemática del efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) en el tejido tumoral.

cas. La eficacia de las nanoformulaciones en oncología está basada principalmente en el fenómeno de permeabilidad y retención aumentada (efecto EPR; del inglés: *Enhanced Permeability and Retention effect*) que se da en las áreas cercanas al tumor (ver Figura 1). La aparición de un tumor sólido induce la rápida formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) para nutrir el área tumoral. Esta nueva vasculatura se caracteriza por un endotelio poco cohesionado y muy fenestrado, lo que sumado a la liberación de factores de permeabilidad vascular, permite la extravasación de nanopartículas de varios cientos de nanómetros. Además, las áreas tumorales se caracterizan por la ausencia de drenaje linfático funcional, lo que limita la eliminación de las nanopartículas extravasadas, prolongando su tiempo de permanencia en el tejido neoplásico. Esta acumulación pasiva de nanopartículas en el área tumoral, debido al efecto EPR, se conoce como vehiculación pasiva de fármacos, y se puede potenciar, entre otras estrategias, conjugando las nanopartículas a anticuerpos que reconocen proteínas específicas que se encuentran sobreexpresadas en el área tumoral (esto se conoce como vehiculización activa de fármacos).

2. LOS AVANCES MÁS PROMETEDORES EN EL CAMPO DE LA NANOTERAPIA

En el ámbito europeo, el interés que han suscitado las nanoformulaciones en la industria farmacéutica hizo que el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA,

del inglés *European Medicines Agency*) creara en 2011 un grupo de expertos para proporcionar asesoramiento en el desarrollo de medicamentos “nanosimilares” de primera generación y nanoterapias emergentes. Características como el tamaño o la forma de las nanopartículas deben ser analizadas de manera muy rigurosa antes de que estas sean aprobadas para su comercialización o su uso en clínica. Es por ello, que tanto la EMA como la FDA (*Food and Drug Administration*) solicitan a las empresas farmacéuticas documentación similar para determinar la calidad, la seguridad y la eficacia de sus productos. En un intento de impulsar el valor translacional de la nanotecnología en innovadores productos médicos, se publicó el proyecto *Nanomed 2020*, que supone una oportunidad para promover la innovación en este campo y reorientar la investigación farmacéutica. En la actualidad, hay casi 250 productos considerados nanomedicamentos que están siendo usados en seres humanos globalmente, lo que representa un 10% de las ventas farmacéuticas.

El tamaño de las nanopartículas debe ser suficientemente pequeño para evitar su captura por el sistema retículo-endotelial (<200 nm), pero suficientemente grande para evadir la filtración directa por los riñones (>5 nm). Por lo tanto, las nanopartículas que oscilan entre los 10 y los 100 nm poseen el tamaño más adecuado para alcanzar una distribución óptima en los sistemas *in vivo*. Además, la mayoría de las nanopartículas sintetizadas para transportar fármacos tienen una forma esférica (Ahmed, 2012). >>>

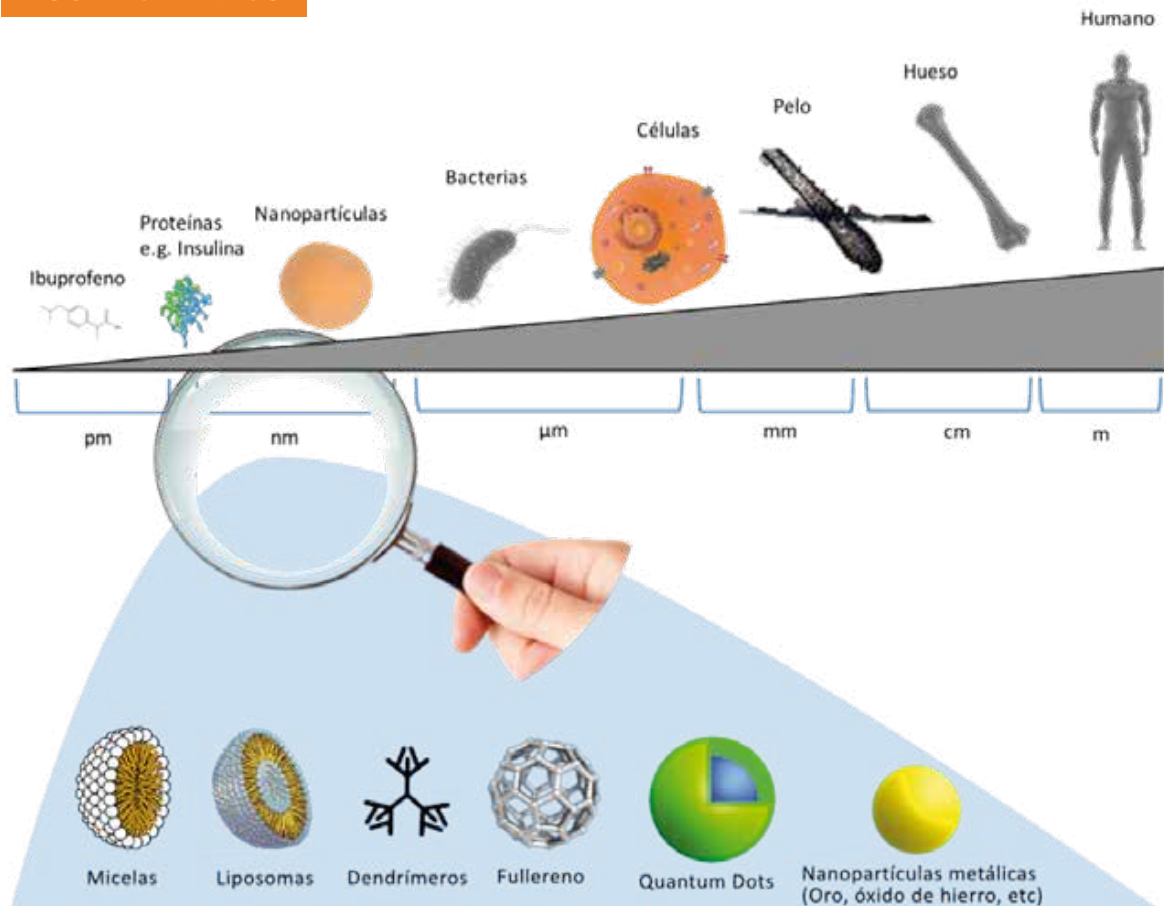


Figura 2.

Esquema de los tipos de nanopartículas más utilizados en Nanomedicina.

>>> A día de hoy, podemos encontrar una gran variedad de nanopartículas en el mercado, tanto inorgánicas como orgánicas, con las cuales se han obtenido resultados muy prometedores en el laboratorio y se espera que algunas de ellas sean aprobadas en clínica en los próximos años (ver *Figura 2*). Entre estas nanopartículas destacan: los puntos cuánticos, las nanopartículas magnéticas, las nanopartículas de oro o de sílice, los nanotubos de carbono, los liposomas o los dendrímeros.

Los liposomas son vesículas esféricas y autoensamblables compuestas por una bicapa lipídica que rodea un espacio acuoso central. Son unas de las nanopartículas más utilizadas para transportar los fármacos utilizados en oncología y constituyen una de las plataformas más prometedoras en nanomedicina. Un campo que se ha beneficiado del uso de los liposomas como vehículos de entrega de fármacos, es la terapia fotodinámica (TFD; en inglés PDT por *Photodynamic Therapy*). La TFD es una modalidad terapéutica clínicamente aprobada, empleada para el tratamiento de diversas patologías, entre ellas el cáncer (*Acedo, 2014*). Hay numerosos trabajos publicados acerca de las ventajas de encapsular los fármacos empleados en TFD en diversos tipos de nanopartículas, especialmente liposomas, obteniendo resultados muy

prometedores y relevantes para en un futuro ser aprobados en clínica.

Otro tipo de nanopartículas con una clara perspectiva de ser aprobadas en clínica son las nanopartículas magnéticas (constituidas por metales como por ejemplo hierro). Estas nanopartículas se emplean en protocolos de hipertermia, en los que se usa un campo magnético alterno para calentar las nanopartículas. Así, estas alcanzan temperaturas de unos 45° C induciendo localmente daño a las células tumorales en el área tratada.

Por otro lado, las nanopartículas de oro son capaces de calentarse muy rápidamente al absorber radiación proveniente de una luz láser. Para ello, se utiliza luz de una longitud de onda situada en la región espectral del infrarrojo cercano (800 nm), ya que es la región del espectro donde hay una menor interacción de la radiación con la sangre y los tejidos obteniéndose una mayor penetración de la luz, sin calentar los tejidos. Estas nanopartículas se han conjugado con diferentes medicamentos como la doxorubicina, y al calentarse, permiten la liberación del medicamento en la zona deseada de manera controlada y localizada. Al interrumpir la radiación, la membrana se enfría rápidamente y esto detiene la liberación del fármaco. Este tipo

de procedimiento se está empezando a utilizar también para la liberación de hormonas o antibióticos.

En los últimos años, también se han desarrollado nanosistemas sensibles al pH en los que la liberación del fármaco es activada específicamente por el pH ácido del tumor, mejorando la eficacia del tratamiento.

3. NANOPARTICULAS APROBADAS ACTUALMENTE PARA SU USO EN CLÍNICA

En los últimos años se ha avanzado en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. La industria farmacéutica invierte una cantidad económica muy importante en estos proyectos, sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos es un proceso muy lento y complejo, algo que se vuelve aún más difícil cuando hablamos del uso de fármacos vehiculizados en nanoformulaciones. En este caso, no solo hay que observar una alta especificidad y eficacia del medicamento contra el tipo de tumor a tratar, si no que además se requiere demostrar una total ausencia de toxicidad del nano-

vehículo utilizado para su encapsulación. De esta manera, se estima que sólo el 8% de todos los fármacos candidatos que entran en fase I de ensayos clínicos, llegan a aprobarse para ser utilizados como protocolo de rutina en hospitales.

Nanopartículas aprobadas para el tratamiento del cáncer

A pesar de los avances logrados en las últimas décadas, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Las principales terapias antitumorales utilizadas en la actualidad son la quimioterapia y la radioterapia, pero ambas presentan numerosas desventajas. Por ello, se necesitan tratamientos más efectivos y selectivos, que nos permitan reducir los efectos secundarios observados con las terapias antitumorales convencionales o que potencien los efectos tóxicos de las mismas pero de manera específica contra las células tumorales. Por todo ello, esta es una de las áreas de mayor aplicación clínica de la nanomedicina (*ver Tabla 1*). >>>

Tabla 1.

Ejemplos de terapias basadas en el uso de nanopartículas aprobadas actualmente para su aplicación clínica.

Producto	Fármaco y Tipo de Nanoformulación	Aplicación clínica	Año de aprobación	Compañía
Doxil®	Doxorubicina en liposomal PEGilados	Cáncer de ovario, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi asociado a VIH	FDA (1995) EMA (1996)	Janssen
DaunoXome®	Daunorubicina liposomal	Sarcoma de Kaposi asociado a VIH	FDA (1996)	Galen
Marqibo®	Vincristina liposomal	Leucemia linfoblástica aguda asociada a cromosoma Philadelphia negativo	FDA (2012)	Spectrum
Onivyde®	Irinotecan liposomal	Cáncer de páncreas metastásico	FDA (2015)	Merrimack / Shire
Myocet®	Doxorubicina liposomal	Cáncer de mama metastásico	EMA (2000)	Teva UK
MEPACT®	Mifamurtide liposomal	Osteosarcoma		Millenium
Genexol-PM®	Paclitaxel Micelar	Cáncer de mama. Cáncer de pulmón de células pequeñas	FDA (2007)	Samyang
Abraxane®	Paclitaxel unido a partículas de albúmina	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama y páncreas metastásico	FDA (2005) EMA (2008)	Celgene
CosmoFer®	Suspensión coloidal de hierro dextrano	Anemia ferropénica	FDA (1992)	Pharmacosmos
Ferlecit®	Suspensión coloidal de hierro gluconato	Anemia asociada a enfermedad crónica de riñón	FDA (1999)	Sanofi
Venofer®	Suspensión coloidal de hierro sacarosa	Anemia asociada a enfermedad crónica de riñón	FDA (2000)	American Regent
Feraheme®	Suspensión coloidal de hierro poliglucosa sorbitol carboximetiléter	Anemia asociada a enfermedad crónica de riñón	FDA (2009)	AMAG
Injectafter®	Suspensión coloidal de hierro carboximaltosa	Anemia ferropénica	FDA (2013)	Vifor
Diprivan®	Propofol liposomal	Anestesia	FDA (1989)	AstraZeneca
Inflexal V®	Liposoma con influenza trivalente	Vacuna de la influenza	Sólo en parte de Europa	Crucell
Epaxal®	Liposoma con el virus de la hepatitis A	Vacuna de la hepatitis A	Sólo en parte de Europa	Crucell
Ambisome®	Amfotericina B liposomal	Infección (Cryptococcus, Aspergillus y Candida, Leishmaniasis visceral)	FDA (1997) Mayoría de Europa	Pfizer Sciences
Visudyne®	Verteporfirina liposomal	Degeneración macular asociada a la edad, histoplasmosis ocular	FDA (2000) EMA (2000)	Bauch and Lomb

Modificaciones y Variedades de Nanopartículas

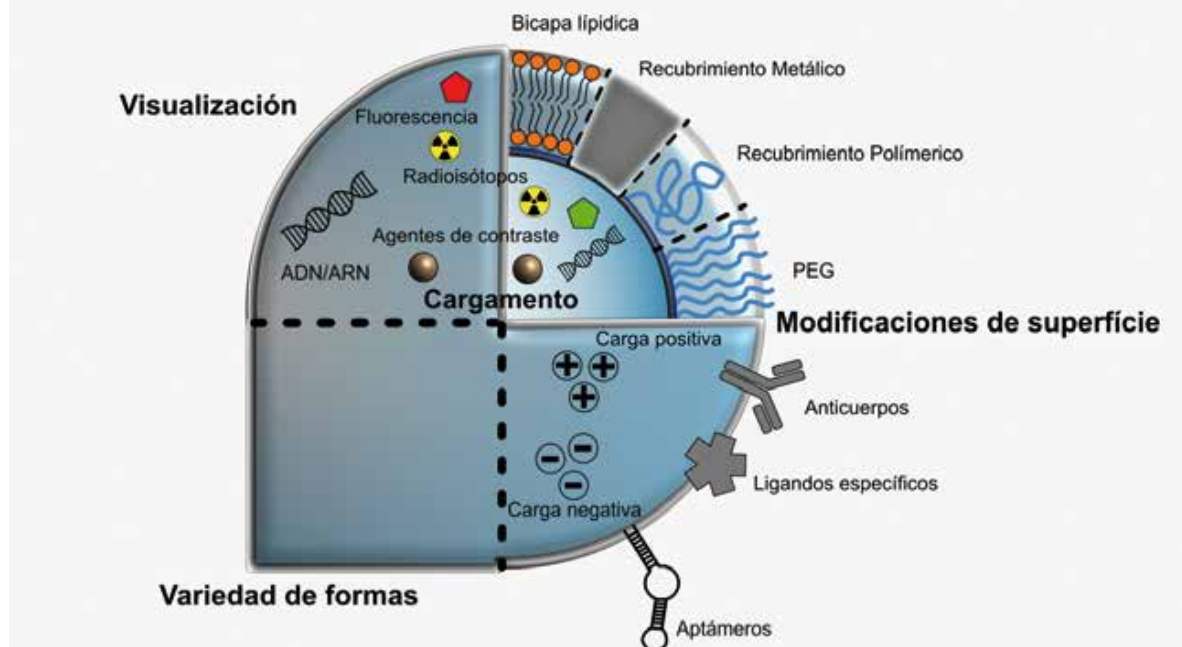


Figure 3.

Esquema representativo de una nanopartícula multifuncionalizada.

>>> Las formulaciones liposomales son los primeros nanomedicamentos aprobados para su uso en humanos en el tratamiento del cáncer. En 1995, la FDA aprobó el primer fármaco antineoplásico basado en la nanotecnología: Doxil® (liposomas funcionalizados con polietilenglicol que contienen el fármaco quimioterapéutico doxorubicina). Desde entonces, se han aprobado para su uso clínico otras formulaciones liposomales de fármacos quimioterapéuticos como *DaunoXome*® (daunorubicina), *Marqibo*® (vincristina), *Onivyde*® (irinotecan), *Myocet*® (doxorubicina) o *Mepact*® (mifamurtide). Aunque los liposomas son las nanoplataformas más extendidas en el ámbito clínico de la terapia contra el cáncer, existen otras formulaciones aprobadas para su uso en pacientes como el *Genexol-PM*® (paclitaxel vehiculizado en micelas) o *Abraxane*® (nanopartículas de paclitaxel unido a la proteína albúmina) (Anselmo, 2016)(Havel, 2016)(van Elk, 2016).

Nanopartículas aprobadas para el tratamiento de la anemia

Existen varios fármacos aprobados para el tratamiento de la anemia basados en la administración de nanopartículas de óxido de hierro con el objetivo de aumentar la concentración de hierro en sangre. Estas nanoformulaciones solucionan el problema de la toxicidad del hierro

libre recubriendo las partículas de hierro con azúcares. Algunos de los fármacos aprobados para este uso son *CosmoFer*®, *Ferrlecit*®, *Venofer*®, *Feraheme*® o *Injectafer*® (Anselmo, 2016).

Nanopartículas aprobadas para otras aplicaciones

Existen nanopartículas, especialmente liposomas, aprobadas para otras aplicaciones clínicas. El *Diprivan*® (propofol liposomal) fue aprobado en 1989 por la FDA para su uso como anestésico general. *Inflexal*® V y *Epa-xal*® son dos vacunas liposomales contra los virus de la influenza y la hepatitis A, respectivamente. *AmBisome*® es la formulación liposomal del antibiótico antifúngico anfotericina B y se emplea, entre otros casos, para el tratamiento de enfermedades infecciosas como el VIH o la malaria (Anselmo, 2016). En terapia fotodinámica, *Visudyne*®, la formulación liposomal del fármaco activable por luz verteporfirina, es ampliamente utilizado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (Anselmo, 2016)(Havel, 2016).

Dado el éxito de muchas de estas nanoformulaciones, actualmente existen numerosos ensayos clínicos que emplean las nanopartículas con distintos enfoques. Una de las estrategias que recientemente está llegando al ámbito clínico es la aplicación de nanopartícu-

las (especialmente liposomas) para encapsular y administrar siRNA (del inglés *small interfering RNA*) o mRNA (por *messenger RNA*) para terapia génica. La interacción siRNA/RNA tiene por ejemplo aplicaciones muy importantes para silenciar oncogenes, impedir la replicación de genes virales o controlar la expresión génica durante el desarrollo. Un ejemplo es SGT-53, actualmente en ensayos clínicos y que ha demostrado ser capaz de restaurar la función del gen *p53* mediante la administración vía liposomal de plásmidos que contienen la secuencia *wild-type* (natural) del gen (Senzer, 2013). Otro ejemplo es el fármaco DCR-MYC, una novedosa formulación liposomal que contiene un siRNA que inhibe la traducción de la proteína oncogénica MYC, implicada en promover la progresión tumoral. Con esta estrategia se han obtenido resultados muy prometedores para el tratamiento de carcinoma hepatocelular o de tumores neuroendocrinos de páncreas.

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Una de las razones del éxito de las nanopartículas es su enorme versatilidad que reside en el alto ratio superficie/volumen que las caracteriza. Esta propiedad permite la funcionalización de las mismas con objetivos muy diversos: bio-imagen, tratamiento (encapsulación de fármacos), teragnosis o direccionabilidad (unión de ligandos específicos o anticuerpos que aumenten la selectividad de la nanopartícula). Un claro ejemplo de esto es el desarrollo de nanopartículas para el tratamiento específico de las células madre tumorales (responsables de la iniciación y progresión del tumor así como de la recurrencia), mediante la funcionalización de su superficie con anticuerpos o ligandos de receptores sobrepresados en este tipo de células. Otro de los campos en expansión es la aplicación de nanopartículas en combinación con inmunoterapia o el desarrollo de nanofarmacologías como vacunas que estimulen el sistema inmune contra las células tumorales (ver Figura 3).

El increíble auge en el número de publicaciones, investigaciones y ensayos clínicos empleando nanopartículas y su presencia cada vez más significativa en el ámbito clínico, es un reflejo de las enormes ventajas que la nanotecnología puede aportar a la medicina. A pesar de que aún existen limitaciones por resolver, la nanomedicina ha demostrado que puede ser un paso decisivo hacia una medicina personalizada más eficaz, especialmente en el campo de la oncología. ■

PARA LEER MÁS

Acedo P, Stockert JC, Cañete M, Villanueva JC. Two combined photosensitizers: a goal for more effective photodynamic therapy of cancer. *Cell Death Dis* (2014). doi: 10.1038/cddis.2014.77.

Ahmed N, Fessi H, Elaissari A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discov Today* 17 (2012) 928-34.

Anselmo AC, Mitragori S. Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & Transla Med* 1 (2016) 10-29.

Chou ST, Mixson AJ. siRNA nanoparticles: the future of RNAi therapeutics for oncology? *Nanomedicine* (Lond) 9 (2014) 2251-4.

Elk M van, Murphy BP, Eufrásio da Silva T, O'Reilly DP, Vermonden T, Hennink WE, Duffy GP, Ruiz Hernández E. Nanomedicines for advanced cancer treatments: Transitioning towards responsive systems. *Int J Pharm* 515 (2016) 132-64.

Havel H, Finch G, Strode P, Wolfgang M, Zale S, Bobe I, Youssoufian H, Peterson M, Liu M. Nanomedicines: From Bench to Bedside and Beyond. *AAPS J* 18 (2016) 1373-8.

Liu J, Huang Y, Kumar A, Tan A, Jin S, Mozhi A, Liang XJ. pH sensitive nanosystems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv* 32 (2014) 693-710.

Qiu H, Min Y, Rodgers Z, Zhang L, Wang AZ. Nanomedicine approaches to improve cancer immunotherapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* (2017). doi: 10.1002/wnan.1456.

Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis D, Bedell C, Edelman G, Barve M, Nunan R, Pirollo KF, Rait A, Chang EH. Phase I study of a systemically delivered p53 nanoparticle in advanced solid tumors. *Mol Ther* 21 (2013) 1096-103.

Singh D, Minz AP, Sahoo SK. Nanomedicine-mediated drug targeting of cancer stem cells. *Drug Discov Today* S1359-6446 (2017) 30176-79.