

Nanomedicina: Ensayos Clínicos sobre Cáncer Colorrectal

Ana Cepero^{1,2}, Javier Moreno¹, Cristina Luque^{1,2}, Francisco Quiñonero^{1,2}, Laura Cabeza^{1,2}, Gloria Perazzoli^{1,2}, Cristina Mesas^{1,2}, Kevin Doello^{1,2}.

1 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, Spain

2 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18012 Granada, Spain

*Autor de Correspondencia: Dra. Cristina Mesas. cristinam@correo.ugr.es. Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, Spain

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. La principal causa de muerte en los pacientes con CCR es la falta de respuesta al tratamiento debido a la aparición de resistencias como, por ejemplo, el aumento de la expresión del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que convierte el 5- fluorouracilo (5-fu) en su metabolito inactivo, o la imposibilidad de continuar con el mismo por la aparición de efectos adversos inadmisibles que obligan a retirarlo. Sin embargo, con un diagnóstico y tratamiento precoces, el pronóstico de estos pacientes mejora notablemente y hacen del CCR un cáncer potencialmente tratable. El empleo de la nanomedicina aplicada al cáncer surge como una herramienta prometedora para permitir un diagnóstico precoz, mejorar la distribución y biodisponibilidad de los tratamientos actuales y evitar muchos de los problemas que éstos plantean debido a las características excepcionales que muestran los nanomateriales. La presente revisión se centra en el manejo clínico del CCR profundizando en el uso de la nanomedicina y de los diferentes nanomateriales. Para ello, se analizan una serie ensayos clínicos con nanoformulaciones y se presentan algunas de las patentes más recientes de nanopartículas aplicadas a la terapia del CCR.

Palabras clave: cáncer colorrectal, nanomedicina, ensayos clínicos, patentes.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cause of cancer death worldwide. The main cause of death in patients with CRC is the lack of treatment response due to the emergence of resistance, such as an increased expression of the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene that transform 5-fluorouracil into its inactive metabolite, or the inability to continue with the treatment because of the appearance of side effects that require to stop the treatment. However, with early diagnosis and treatment, the prognosis of these patients improves notably and make the CRC a potentially treatable cancer. The use of nanomedicine applied to cancer emerges as a promising tool to allow an early diagnosis, improve the distribution and bioavailability of current treatments and avoid many of the treatment problems due to the exceptional characteristics of nanomaterials. The present review focuses on the clinical management of CRC, deepening in the use of nanomedicine and the different types of nanomaterials. For this purpose, some clinical

trials of nanoformulations are analysed and some of the most recent patents of nanoparticles applied to CCR therapy are presented.

Key words: colorectal cancer, nanomedicine, clinical trials, patents.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es un gran problema de salud a nivel mundial debido a su morbi-mortalidad. El CCR es el tercer cáncer más común en hombres (746,000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (614,000 casos, 9.2% del total) en todo el mundo. Debido, entre otros factores, al envejecimiento de la población la incidencia del CCR ha ido en aumento en los últimos años (1). En el desarrollo del CCR influyen tanto factores intrínsecos, propios de cada persona como son la edad o el sexo, como la predisposición genética. El 75% de los casos de CCR son esporádicos, un 20% de los casos surgen en el contexto de historia familiar de CCR sin identificar alteraciones genéticas, un 5% de los casos se relaciona con cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) (herencia autosómica dominante ligada a daño en el DNA por defecto en los genes mismatchrepair) y un 1% de los casos se asocia con polipomatosis adenomatosa familiar (PAF) (herencia autosómica dominante ligada a daño en el DNA por inactivación del gen APC). Además, el ambiente y el estilo de vida, como el alcohol, el tabaco o la dieta, juegan un papel importante en el desarrollo de pólipos y CCR (2).

El CCR es una neoplasia de crecimiento lento que presenta una fase premaligna prolongada. Este hecho hace que sea posible su prevención y detección precoz, siendo las estrategias de screening fundamentales. Este screening debe llevarse a cabo principalmente en la población de riesgo, es decir, aquellos que tengan antecedentes familiares o factores de riesgo, aunque también es posible realizarlo en la población asintomática (3). En cuanto al tratamiento, el CCR no metastásico se trata principalmente con cirugía. Sin embargo, esta no siempre es curativa por lo que son necesarios

tratamientos adicionales. En casos seleccionados, la quimioterapia neoadyuvante puede mejorar los resultados de la cirugía al reducir la carga tumoral, incluso en casos de cáncer de recto también se puede emplear radioterapia preoperatoria. En el tratamiento del CCR se emplean fundamentalmente tres agentes quimioterápicos: el 5-FU, el oxaliplatino y el irinotecán. El mecanismo de acción del 5-FU y la capecitabina (profármaco de 5-FU administrado por vía oral) se basa en la inhibición irreversible de la enzima timidilato sintasa que interviene en la síntesis de la base timidina a través del metabolito FdUMP. El ácido folínico (Leucovorina) se suele coadministrar con 5-FU ya que estabiliza el complejo FdUMP-timidilato sintasa, potenciando aún más su efecto citotóxico. Además del FdUMP, el 5-FU produce otros metabolitos como FdUTP o FUTP que se incorporan al ADN y al ARN produciendo daños en muchos casos irreversibles. El oxaliplatino es un derivado del platino de tercera generación cuyos metabolitos activos forman enlaces cruzados en el ADN inter e intra-hebra, que impiden la replicación y la transcripción del ADN, dando lugar a la muerte celular. Además, el oxaliplatino también es capaz de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que podrían dañar el ADN, las proteínas y los lípidos. El irinotecan es un análogo de camptotecina que se administra como un profármaco transformándose en el metabolito activo SN-38. El SN-38 causa daño en el ADN induciendo la apoptosis celular ya que es un inhibidor de la enzima topoisomerasa-I. La combinación de estos fármacos se usa como terapia de primera línea. Para CCR en estadio III se administran dos fármacos, 5-FU / leucovorina con oxaliplatino (FOLFOX) y para casos en estadio IV se pueden administrar o dos fármacos, 5-FU / leucovorina con irinotecán (FOLFIRI), o tres fármacos, 5-FU /

leucovorina, oxaliplatino e irinotecán (FOLFIRINOX). La administración de un tratamiento combinado supone ciertas ventajas en comparación con la monoterapia pues juntos generan efectos citotóxicos sinérgicos lo que lleva a una mejor tasa de respuesta y una mayor supervivencia libre de progresión. Sin embargo, también presentan inconvenientes, ya que los efectos secundarios pueden ser sumatorios. La mayoría de los fármacos provocan efectos secundarios inespecíficos como náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, alopecia o neutropenia (2,4), aunque también pueden desencadenar trastornos más específicos como, por ejemplo, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad por ejemplo esta última, debida a oxaliplatino (5). Posteriormente a las terapias citotóxicas convencionales se han desarrollado fármacos que actúan de forma selectiva sobre dianas moleculares implicadas en el crecimiento, la progresión y la diseminación del cáncer. Los más usados en el tratamiento del CCR son anticuerpos monoclonales humanizados que actúan inhibiendo la activación de receptores de membrana como es el caso del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) contra el que se utilizan anticuerpos como el cetuximab y el panitumumab. Además, existen otras dianas moleculares a parte del EGFR como es el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular humano 1 y 2 (VEGFR1 y 2). Bevacizumab es un agente antiangiogénico que se dirige a los VEGFRs 1 y 2. Otros fármacos que actúan a este nivel inhibiendo la angiogénesis son regorafenib y ramucirumab, que son dos anticuerpos monoclonales y ziv-aflibercept, que es un inhibidor multicitocinas que además de actuar contra el VEGFR puede dirigirse a otras dianas como RET o c-Kit. Otra opción terapéutica es trifluridina / tipiracil, que consiste en una combinación de trifluridina, un análogo del nucleósido timidina, e hidrocloreto de tipiracilo, cuya función es aumentar la biodisponibilidad de trifluridina al prevenir su metabolismo rápido. Las terapias dirigidas pueden administrarse solas o, si

estamos ante pacientes con CCR metastásico, en combinación con las quimioterapias convencionales descritas anteriormente (2).

2. Nanomedicina como herramienta de diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal

La nanotecnología dirigida a la medicina tiene un gran potencial, especialmente en su aplicación al cáncer mediante la creación de nuevos dispositivos a nanoescala y nanoplataformas terapéuticas. Ésta ha surgido como un enfoque innovador facilitando la detección y el diagnóstico del cáncer en estadios tempranos, y el tratamiento con fármacos dirigidos directamente a los tumores (6). Se ha podido comprobar que las propiedades de los nanomateriales son diferentes del material del que proceden, siendo increíblemente versátiles debido a que sus características físico-químicas son fácilmente modificables. Entre estas propiedades está su pequeño tamaño, que hace posible la interacción directa con las membranas celulares sin ser necesaria la intervención de transportadores. Además, aumentan la solubilidad de fármacos insolubles en agua y gracias a su tamaño nanométrico mejoran la farmacocinética y biodistribución de los mismos, lo que permite una mayor especificidad y un mejor efecto antitumoral. Por tanto, las nanoformulaciones mejoran la acumulación e internalización de fármacos en el tejido tumoral y, además, los protegen de la degradación metabólica y / o enzimática y de la eliminación precoz del organismo. Sin embargo, estos nanomateriales pueden ser eliminados rápidamente por el sistema reticuloendotelial. Una forma de evitar esta eliminación precoz y poder así aumentar su vida media en sangre, es recubriéndolos con compuestos como por ejemplo el polietilenglicol (PEG). Todas estas propiedades hacen que la nanotecnología aplicada al cáncer tenga un gran potencial en la mejora de su tratamiento, siendo incluso interesante en la superación de los

mecanismos de resistencia (2). Las nanopartículas pueden ser dirigidas de forma pasiva o activa hacia su objetivo, el tejido tumoral. El transporte pasivo se basa en las características del microambiente tumoral. Por un lado, presenta una mayor permeabilidad debido a la liberación de mediadores de la inflamación y a una angiogénesis defectuosa, y por otro, se favorece la retención de los fármacos debido a un drenaje linfático deficiente (7). Esto es lo que se conoce como efecto de permeabilidad y retención mejorada (PRM) (8). El transporte activo consiste en funcionalizar las nanopartículas añadiendo en su superficie moléculas como anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, péptidos o ligandos específicos de células tumorales (9). Una vez que las nanopartículas llegan al tejido tumoral, los ligandos específicos interactúan con los receptores presentes en las células tumorales y pasan al interior celular mediante endocitosis (10). Estos dos tipos de direccionamiento, aportan un gran beneficio ya que reducen los efectos secundarios y aumentan la concentración del fármaco donde se encuentran las células cancerosas, lo que conlleva un mayor efecto antitumoral. Por tanto, la nanomedicina permite aumentar la especificidad de los fármacos tumorales, evitando en algunos casos ciertos mecanismos de resistencia implicados en el metabolismo y el eflujo de fármacos, mejorando así la eficacia de los tratamientos convencionales y disminuyendo los efectos adversos de los mismos (2). Respecto a la forma de administración de las nanoformulaciones, puede ser por inhalación, vía rectal, por vía sistémica o por vía oral. La administración por vía oral es la idónea para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, pues es una forma cómoda para el paciente lo que fomenta un buen cumplimiento terapéutico. El requisito fundamental para poder administrar los fármacos por vía oral en pacientes con CCR, es que éstos lleguen intactos al colon, es decir, el agente terapéutico solo se puede liberar y absorber cuando éste haya llegado al colon, ya que, si esto ocurre en un tramo

anterior del tracto digestivo como el estómago o el intestino delgado, el fármaco no va a realizar su función pues será degradado o dará lugar a efectos indeseados (2). El objetivo principal del diagnóstico es la detección temprana del CCR y para ello se está investigando cómo mejorar la efectividad de diferentes pruebas de imagen. Algunas de estas investigaciones se centran en el uso de nanopartículas metálicas como pueden ser las nanopartículas de oro utilizadas en la colonoscopia (11), o bien, las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPION) que mejoran el contraste para la resonancia magnética nuclear (RMN) y además, se puede aplicar un campo magnético externo que dirige las nanopartículas al tejido tumoral aportando una información fiable de su propagación (12). Otro ejemplo de nanopartículas que actúan como medio de contraste son las de óxido de hierro conjugadas con el factor de crecimiento epidérmico mediante carbodimida para dirigirse de manera específica al EGFR sobreexpresado en muchos tipos celulares tumorales (11). Actualmente, la tendencia en la nanotecnología del cáncer es la teragnosis, lo que permite tanto el diagnóstico como el tratamiento del cáncer al mismo tiempo. Una forma de conseguir esto sería utilizar nanoformulaciones como los puntos cuánticos, nanopartículas magnéticas o marcar con moléculas fluorescentes un nanosistema de administración de fármacos. Las nanopartículas fluorescentes pueden ser muy útiles para el diagnóstico del cáncer, pues permiten obtener imágenes in vivo del tejido tumoral al monitorizar la distribución de las partículas marcadas a tiempo real (11). Un ejemplo de estas nanopartículas son los puntos cuánticos (nanocristales semiconductores fluorescentes que presentan propiedades ópticas únicas) y además pueden ser transportadoras de diferentes tipos de moléculas terapéuticas (13).

3. Nanoformulaciones usadas en el cáncer colorrectal

En la actualidad se están investigando una gran variedad de nanoformulaciones tales

como nanopartículas poliméricas, dendrímeros, liposomas, compuestos inorgánicos (sílice, puntos cuánticos, SPIONs), nanopartículas híbridas o micelas poliméricas (Figura 2). A continuación, describimos los tipos más utilizados en el tratamiento y diagnóstico del CCR (11): i) Polímeros: pueden ser naturales, como gelatina o quitosano, o sintéticos, como el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) o polialquilcianoacrilato (PACA) (14). Los fármacos se pueden conjugar en su superficie o introducirse en la matriz del polímero (11). Un ejemplo de este tipo de nanoformulación polimérica empleada en el tratamiento del CCR son nanopartículas formadas por micelas poliméricas de ácido esteárico-gchitosán oligosacárido (CSO-SA) que transportan en su interior oxaliplatino, mejorando la internalización y la acumulación del mismo en las células tumorales (2). ii) Dendrímeros: son estructuras poliméricas altamente ramificadas y con un gran número de terminaciones de grupos funcionales lo que les permite encapsular de manera eficiente los fármacos y además, pueden ser marcadas con anticuerpos (11). Una manera de detectar el CCR es a través de la detección de células tumorales mediante dendrímeros de poli (amidoamina) 60 funcionalizados con varios anticuerpos Sialyl Lewis X (aSlex) (15). iii) Liposomas: son vesículas formadas por una bicapa lipídica aportándole por tanto una zona hidrofílica y otra zona lipofílica. Esto hace que sean buenos nanovehículos para la administración de fármacos hidrofóbicos (11). Por ejemplo, para mejorar el efecto terapéutico antitumoral del oxaliplatino, se vehiculizó en liposomas junto con hidrocloreto de irinotecán (OXIR-Lip). Los liposomas cargados se dirigen hasta el tumor donde tiene lugar una liberación controlada y conjunta de los fármacos (16). iv) Puntos cuánticos: son nanocristales semiconductores que emiten fluorescencia al excitarse con la luz y tienen características ópticas excepcionales, que incluyen un alto brillo, resistencia al blanqueamiento fotográfico y la capacidad de emitir

fluorescencia a diferentes longitudes de onda (15). En un estudio se conjugaron puntos cuánticos con anticuerpos anti-VEGFR2 a través de la unión de estreptavidina / biotina³⁹, formando un agente de contraste capaz de obtener imágenes endoscópicas in vivo del colon con una gran especificidad (15). v) Óxido de hierro: las nanopartículas de óxido de hierro tienen propiedades tanto magnéticas como fototérmicas, además son biodegradables y permiten administrar dosis específicas de forma controlada. Uno de sus usos es como agentes de contraste para pruebas de imagen (15). En un estudio, se sintetizaron nanovehículos magnéticos multifuncionales que encapsulaban fármacos anticancerosos y funcionalizados con el anticuerpo MPVA-AP1, situado en la superficie de los nanosistemas dirigido al péptido AP-1 (15). Representación esquemática de tres de los sistemas más utilizados en el tratamiento del CCR.

4. Ensayos clínicos en nanomedicina del cáncer colorrectal.

Aunque existen muchos ensayos clínicos en los que se usan nanoformulaciones, en lo que respecta al CCR el número de ensayos es más limitado (17). La mayoría de las nanoformulaciones están constituidas por irinotecán o derivados del mismo cargados en liposomas.

En la tabla 1, queda representada una recopilación de los principales ensayos clínicos relacionados con el uso de nanopartículas en el tratamiento del CCR. TKM-080301 es una nanopartícula lipídica que contiene ARN de interferencia pequeño para la inhibición de la proteína PLK1, que está implicada en la regulación de múltiples pasos de la mitosis celular y se encuentra altamente expresada en ciertas células tumorales siendo un marcador pronóstico negativo (37). En un ensayo de fase I se intenta demostrar la seguridad y efectividad de TKM-080301 como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, de páncreas, gástrico, de mama, de ovario y de esófago irresecables, con

Tabla 1. Nanoformulaciones empleadas en ensayos clínicos de CCR

Fase del estudio	Nanoformulación	Descripción de la formulación	Indicación	Título oficial	Identificador
	Nanopartículas de carbono	Nanopartículas de carbono	Cáncer colorrectal	Aplicación de nanopartículas de carbono en cirugía colorrectal laparoscópica	NCT03350945 (18)
	Sistema NaNose	Test de aliento mediante nanopartículas	Cáncer de mama y cáncer de colon	Estudio observacional con el objetivo de caracterizar un sistema para el diagnóstico de cáncer de mama y colon mediante pruebas de aliento - NaNose Study	NCT01292369 (19)
I	TKM-080301	Nanopartículas lipídicas que contienen un inhibidor de la serina-treonina quinasa	Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas	Un estudio de fase I con dosis escalonada de la administración intraarterial a nivel hepática de TKM 080301 (nanopartículas lipídicas que contienen ARNip contra la proteína PLK1) en pacientes con cáncer colorrectal, de páncreas, gástrico, de mama, de ovario y de esófago con metástasis hepática	NCT01437007 (20)

I	PROMITIL	Mitomicina-C liposomal pegilada	Cáncer colorrectal metastásico	Estudio de seguridad de Fase I, dosisescalado, de un profármaco basado en mitomicina-C liposomal pegilada administrado por vía intravenosa (PL-MLP, PROMITIL) en pacientes con cáncer con tumores sólidos.	NCT01705002 (21)
I	MM-151 + NaI-IRI + 5-FU + leucovorina	Combinación de anticuerpo policlonal, irinotecan nanoliposomal, 5-FU y leucovorina	Cáncer colorrectal metastásico	Un estudio de fase I que combina MM-151 + NaI-IRI + 5-FU + leucovorina en cáncer colorrectal metastásico de tipo salvaje RAS / RAF	NCT02785068 (22)
I	Nanopartículas de Cetuximab	Nanopartículas de etilcelulosa cargadas con Cetuximab y con agonistas del receptor de la somatostatina.	Cáncer de colon	Nanopartículas poliméricas marcadas cargadas con Cetuximab y adicionado con somatostatina análogo al cáncer de colon.	NCT03774680 (23)
Ib	MM-398	Irinotecán encapsulado nanoliposómico	Cáncer avanzado irresecable	Un estudio Fase Ib dosis escalada de MM-398 más irinotecan en pacientes con cáncer irresecable avanzado - DOUBLIRI	NCT02640365 (24)

I/Ib	NaI-IRI	Irinotecán liposomal	Cáncer colorrectal metastásico	Estudio de fase I / Ib de irinotecán en liposomas (NaI-IRI), fluorouracilo, leucovorina, y Rucaparib en el tratamiento de tumores malignos metastásicos gastrointestinales seguido de un estudio de fase II del tratamiento de primera línea de pacientes seleccionados con metástasis de adenocarcinoma de páncreas con marcadores genómicos de la Deficiencia de Recombinación Homóloga (DRH)	NCT03337087 (25)
I/II	ADI-PEG 20 más FOLFOX	Arginina deaminasa pegilada junto con FOLFOX	Neoplasias malignas gastrointestinales	Estudio de fase I/II de ADI PEG 20 más FOLFOX en sujetos con neoplasias malignas gastrointestinales avanzadas que se centran en el carcinoma hepatocelular	NCT02102022 (26)

I/II	Nal-IRI	Irinotecán liposomal	Cáncer colorrectal	Un estudio en Fase I / II de Trifluridine / Tipiracil (TAS102) en combinación con Irinotecan Nanoliposomal (NAL-IRI) en cánceres gastrointestinales avanzados	NCT03368963 (27)
Ib/II	CRLX-101 + capecitabina+ RT	Nanoformulación de camptotecina + capecitabina+ radioterapia	Cáncer rectal localmente avanzado	Estudio de fase Ib / II de quimiorradioterapia neoadyuvante con CRLX-101 y Capecitabina para cáncer rectal localmente avanzado	NCT02010567 (28)
II	Liposoma SN-38	Nanopartícula liposomal de camptotecina	Cáncer colorrectal metastásico	Ensayo de fase II de LE SN38 en pacientes con cáncer colorrectal metastásico después de la progresión en oxaliplatino	NCT00311610 (29)
II	Liposomas CPX-1	Formulación liposomal de irinotecan HCl y floxuridina	Cáncer colorrectal avanzado	Estudio multicéntrico, abierto, fase II de la inyección de liposomas de CPX-1 (Irinotecan HCl: Floxuridine) en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado	NCT00361842 (30)

II	Liposoma PEP02	Formulación liposomal de clorhidrato de irinotecán + leucovorina cálcica y fluorouracilo	Cáncer colorrectal metastásico	Un estudio aleatorizado de fase II de PEP02 o irinotecán en combinación con leucovorina y 5-FU en terapia de segunda línea de cáncer colorrectal metastásico	NCT01375816 (31)
II	Thermodox	Doxorrubicina liposomal térmicamente sensible	Cáncer colorrectal metastásico	Ensayo abierto de fase II de ablación térmica y doxorrubicina liposomal liso-temosensible (thermodoxo) para el cáncer colorrectal metastásico (mCCR) con lesiones hepáticas	NCT01464593 (32)
II	Aroplatino (NDDP liposomal, L-NDDP)	Formulación liposomal de aroplatino	Cáncer colorrectal	Un estudio de Fase II de aroplatino en sujetos con cáncer colorrectal recurrente, irresecable y metastásico refractario a 5-FU / leucovorina o capecitabina e irinotecán	NCT00043199 (33)
II	EZN-2208, Cetuximab e Irinotecán	Formulación de camptotecina pegilada	Cáncer colorrectal metastásico	Un estudio de fase II de EZN-2208 (PEG-SN38) administrado con o sin cetuximab en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)	NCT00931840 (34)

II	NKTR-102/ irinotecan	Formulación de liberación prolongada de irinotecán conjugado con polietilenglicol (PEG)/ irinotecan	Cáncer colorrectal metastásico	Un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado, fase II para evaluar la eficacia y seguridad de NKTR-102 frente a irinotecán en pacientes con cáncercolorrectal metastásico de segunda línea, Irinotecan-Naive, KRAS-mutante (mCRC)	NCT00856375 (35)
IV	PEG-rhG-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinantes pegilados	Tumores sólidos malignos	Ensayo clínico multicéntrico, abierto, de brazo único, fase IV de eficacia y seguridad de PEG-rhG-CSF en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y de otros cánceres que reciben quimioterapia	NCT02805166 (36)

metástasis hepáticas o cáncer primario de hígado irreseccable. Los pacientes van recibiendo dosis escalonadas de TKM-080301 administrado de forma intraarterial a nivel hepático cada dos semanas hasta completar doce dosis y van siendo evaluados cada seis semanas. Otro estudio pretende establecer la máxima dosis tolerable (MDT) a CRLX101 combinado con capecitabina y radioterapia neoadyuvante como tratamiento para el cáncer de recto localmente avanzado, por un lado (fase Ib) y por otro, valorar la respuesta al mismo (fase II). CRLX101 es una nanopartícula que contiene el agente antitumoral camptotecina conjugado con un copolímero de ciclodextrina y polietilenglicol

(38). Se ha demostrado que la adición de CRLX101 a la quimioterapia convencional aumenta significativamente la eficacia terapéutica, además de disminuir la toxicidad gastrointestinal en comparación con camptotecina. Por tanto, el uso de CRLX101 puede ser una nueva opción para mejorar el resultado de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de recto (38). El liposoma SN-38 como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR metastásico ha sido estudiado también en un cuadro de fase II. El liposoma CPX1 es otra nanoformulación liposomal formada por una combinación fija de los fármacos antineoplásicos hidrocloreuro de irinotecán y floxuridina. En un estudio abierto, no

aleatorizado en fase II se pretende establecer la tasa de respuesta y la incidencia y severidad de eventos adversos tras la administración intravenosa de CPX-1 en pacientes con CCR avanzado que ya han recibido previamente quimioterapia con oxaliplatino o irinotecán. En otro ensayo clínico se utiliza PEP02, que es una nanoformulación liposomal de hidrocloreuro de irinotecán. En este estudio en fase II, se compara la tasa de respuesta en pacientes con CCR metastásico asignados de forma aleatoria a uno de estos tres grupos de tratamiento: a) hidrocloreuro de irinotecán, leucovorina cálcica y 5-FU en combinación con bevacizumab; b) mismo régimen de tratamiento que el anterior, pero con una pauta de administración diferente; c) PEP02, leucovorina cálcica y 5-FU en combinación con bevacizumab.

Thermodox es una doxorubicina liposomal liso-termosensible diseñada para ser utilizada junto con ablación térmica, de forma que se ha llevado a cabo un estudio abierto de fase II donde se evalúa la seguridad, viabilidad y eficacia de este sistema en combinación con ablación térmica en el tratamiento de metástasis hepáticas de CCR. El objetivo de la ablación térmica es eliminar el núcleo del tumor, mientras que la doxorubicina mejora la terapia actuando sobre los márgenes tumorales (39). La mitomicina C es un agente quimioterápico muy potente que no está asociado a muchas resistencias, pero que presenta problemas debido a su toxicidad (40). Para ello se evaluó el perfil de seguridad de una nanoformulación de mitomicina C formada por liposomas pegilados (PROMITIL) administrado de forma intravenosa y con dosis escalonadas en pacientes con tumores sólidos incluido el CCR metastásico como parte de un estudio de fase I. Se ha visto que es posible la administración de PROMITIL en dosis superiores a las usadas con la mitomicina C libre (40).

EZN-2208 es una nanoformulación pegilada hidrosoluble que transporta SN-38 (el metabolito activo del irinotecán) que a

diferencia del SN-38 administrado libremente, tiene una vida media más larga por lo que tiene más tiempo para ejercer su acción (41). En un estudio abierto de fase II se quiere evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de EZN-2208 administrado en combinación o no con cetuximab en pacientes con CCR metastásico y que presentan la mutación K-RAS. Uno de los efectos adversos de la quimioterapia es la aparición de neutropenia. Esta neutropenia se puede tratar con el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (rhG-CSF). La eficacia y seguridad del factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano pegilado (PEG-rhG-CSF) en pacientes con tumores sólidos incluido el CCR en tratamiento con quimioterapia ha seguido un estudio de fase IV. Esta nanoformulación no es más que el rhG-CSF químicamente modificado por un único grupo metoxipolietilenglicol (42). PEG-rhG-CSF mejora la calidad de vida de los pacientes al evitar las inyecciones repetidas de rhG-CSF ya que se ha demostrado que con pequeñas dosis se pueden evitar algunos efectos secundarios derivados del tratamiento, así como mejorar la neutropenia (42).

La seguridad y tolerabilidad de ADI-PEG20 (nanoformulación de arginina deaminasa con polietilenglicol) junto con la terapia FOLFOX en pacientes con tumores gastrointestinales avanzados ha sido evaluado en un estudio de fase I y II. La arginina deaminasa es un agente antitumoral que actúa mediante la degradación del aminoácido arginina, lo que induce la apoptosis en células tumorales. Sin embargo, presenta un problema, pues se obtiene a través de bacterias del género *Mycoplasma* siendo altamente inmunogénica como molécula libre, dando lugar a la formación de anticuerpos y produciendo por tanto reacciones alérgicas que podrían limitar su uso (43). Por tanto, encapsulando la arginina deaminasa, como en este estudio con la nanoformulación ADI-PEG 20, se puede disminuir su inmunogenicidad. Las nuevas estrategias en el tratamiento del

CCR incluyen formulaciones teragnósticas, que se basan en el uso de procedimientos para diagnosticar y también predecir los efectos de una terapia, es decir, para identificar a aquellos pacientes que se adaptan mejor a un fármaco, o para proporcionar retroalimentación sobre cómo está actuando dicho fármaco (44). Las nanopartículas poliméricas con Cetuximab han sido diseñadas para ser administradas de forma oral. Para ello, el polímero utilizado para su construcción es la etilcelulosa, la cual permite la protección del fármaco frente a entornos con pH ácido y evita su liberación cuando el pH es menor a 6.8, lo que permite que el fármaco pueda sobrevivir a los ácidos gástricos. Por otro lado, para que estas nanopartículas puedan actuar en el tumor de cáncer de colon se han utilizado agonistas del receptor de la somatostatina debido a que estos receptores se encuentran sobreexpresados en células de este tipo de cáncer (30). Este estudio se encuentra en fase I.

5. Nanomedicina del cáncer colorrectal: patentes.

Algunas de las nanoformulaciones que surgen a través de la investigación básica y que pueden o no, ser testadas en ensayos clínicos son patentadas. Una representación de patentes actuales en nanomedicina del cáncer colorrectal queda reflejada en la tabla 2.

Pfenning, Meinig&Partner han creado una patente constituida por puntos cuánticos de carbono de porfirina biocompatibles conjugados con cetuximab (C225-PCQD), de manera que tienen la capacidad de dirigirse y acumularse selectivamente en células tumorales que sobreexpresan EGFR como son las células del CCR (58). Ésta es una patente con fines teragnósticos, pues es eficaz tanto para la obtención de imágenes como para llevar a cabo terapia fotodinámica. Otra patente con fines teragnósticos, consiste en una micela que contiene un agente fotosensibilizador que se dirige a las mitocondrias de las células

tumorales, pudiendo ser útil tanto para el diagnóstico por imagen como para el tratamiento, pues al irradiar un agente fotosensibilizador se generan radicales libres que inducen la apoptosis en las células tumorales (53).

Delta-FlyPharma ha desarrollado una patente para el tratamiento del CCR. Dicha patente consiste en una nanopartícula de liposoma catiónico modificado con PEG, a la que se une electrostáticamente en su superficie una molécula de ARN de horquilla corta (ARNhc) capaz de inhibir la expresión de la timidilato sintasa. El objetivo de esta patente es combinar la nanopartícula con un agente quimioterápico que tenga acción inhibidora de la timidilato sintasa, como el 5-FU, para sensibilizar las células tumorales y conseguir potenciar el efecto antitumoral (57).

La Universidad de Santiago de Compostela junto con la del País Vasco han creado una patente consistente en nanovehículos para la transferencia de microARNs (55). El principal problema que plantean estas nanoformulaciones es que tienen una vida media muy corta cuando son administradas in vivo, ya que son rápidamente degradados por el sistema reticuloendotelial. Para evitar esto, los investigadores han creado una nanopartícula que comprende entre un 60% y un 99% en peso, con respecto al peso total de la nanopartícula, de un éster de sorbitán, una sustancia cargada positivamente y un microARN. Los microARNs se pueden aplicar en los campos farmacéutico, cosmético o nutricional. En lo que respecta al campo farmacéutico, uno de sus usos es el tratamiento del CCR metastásico. Se han encontrado algunos microARNs (miR-20a, miR-29 y miR-652) que están desregulados en las células endoteliales sinusoidales del hígado y estas células juegan un papel clave en el desarrollo de la metástasis de hígado. Por tanto, estos microARNs podrían recuperar la estabilidad de dichas células siendo una alternativa terapéutica prometedora disminuyendo el riesgo de metástasis. Otra patente empleada en el

Tabla 2. Patentes en nanomedicina del CCR

Tipos de nanopartículas	Título	Descripción de la patente	Moléculas transportadas	Ref./año
Dendrímeros	Agentes terapéuticos, agentes de monitorización biológica, agentes de formación de imágenes biológicas y/o agentes de direccionamiento	Complejo de dendrímeros cargados con agentes terapéuticos, agentes de monitorización biológica, agentes de formación de imágenes biológicas y/o agentes de direccionamiento	Plataforma de nano dispositivos multifuncionales	JP2004515457A/2004 (45)
Nanopartículas magnéticas con núcleos de hierro	Medicamento nanodirigido para terapia magnetotérmica de tumor maligno	Nanopartículas magnéticas cargadas de fármacos dirigidos a ligandos específicos	Fármacos dirigidos a ligandos específicos	CN1951495B/2010 (46)
Éster de ácido mono graso de glicerilo	Nanopartículas mucoadhesivas para el tratamiento del cáncer	Las nanopartículas incluyen un éster de ácido mono graso de glicerilo, un citosan y un agente terapéutico contra el cáncer.	Agente antineoplásico	US8242165B2/2012 (47)
Nanovesículas	Nanovehículo derivado de tejido tumoral y vacuna contra el cáncer usando el mismo	Nanovehículo cargado con un antígeno tumoral	Antígeno ER	WO2012165815 A2/ 2013 (48)

Puntos cuánticos	Sonda de direccionamiento de puntos cuánticos para la identificación de tejidos tumorales de cáncer colorrectal y método de preparación de los mismos	Puntos cuánticos combinados con un ligando polipeptídico que comprende secuencias de histidina actuando como un marcador de cáncer de colon	Polipéptido TCP-1	CN102961761A/2013 (49)
Nanotubo de óxido de titanio	La composición farmacéutica para el cáncer colorrectal y el método para su preparación	Nanotubo de óxido de titanio en una solución acuosa de cloruro de sodio	Cloruro de sodio para ser irradiado con rayos infrarrojos	KR101249907B1/2013 (50)
Nanopartículas de oro	Nanocomposición con efectos de prevención y tratamiento del cáncer y método de preparación	Nanopartículas de oro combinadas con ácido catequínico (induce apoptosis y previene el crecimiento celular)	Ácido catequínico	CN103212080A/2013 (51)
Nanopartícula metálica (de oro)	Fármaco anticanceroso con un grupo pirimidina o un grupo purina como 5-fu.	Nanopartícula metálica con un polinucleótido que se conecta a la superficie de la nanopartícula metálica y un fármaco anticanceroso con un grupo pirimidina o un grupo purina. El fármaco anticanceroso se une al polinucleótido a través del grupo pirimidina o el grupo purina	Nanovehículo, complejo de fármaco antineoplásico y nanovehículo, composición farmacéutica del mismo, método para fabricar el complejo y método para tratar el cáncer utilizando la composición farmacéutica	US8673358B2/2014 (52)

Nanopartícula metálica (de oro)	Fármaco anticanceroso con un grupo pirimidina o un grupo purina como 5-fu.	Nanopartícula metálica con un polinucleótido que se conecta a la superficie de la nanopartícula metálica y un fármaco anticanceroso con un grupo pirimidina o un grupo purina. El fármaco anticanceroso se une al polinucleótido a través del grupo pirimidina o el grupo purina	Nanovehículo, complejo de fármaco antineoplásico y nanovehículo, composición farmacéutica del mismo, método para fabricar el complejo y método para tratar el cáncer utilizando la composición farmacéutica	US8673358B2/2014 (52)
Micela formada por lípidos polimerizados	Estructura micelar para una nanopreparación para diagnóstico o tratamiento de cáncer y método de preparación de la misma	Micela formada por lípidos polimerizados de DSPE-mPEG que contiene un agente fotosensibilizador, hiper-lisina, (que se dirige a las mitocondrias de las células tumorales, pudiendo ser útil tanto para el diagnóstico fotodinámico como para el tratamiento)	Hiper-lisina	KR101554564B1/2015 (53)
Liposoma	Métodos para el tratamiento de cáncer utilizando terapias combinadas que comprenden una preparación oligoclonal de anticuerpos anti-EGFR e irinotecan liposómico	Administración de irinotecan liposomal en combinación con 5-FU y leucovorina (juntos, 5- FU / LV) y un inhibidor de EGFR, de acuerdo con un régimen de dosificación particular.	Irinotecan	WO2017172678/2017 (54)

Éster de sorbitán	Nuevos vehiculos para la transfeccion de microARNs	Nanopartícula que comprende entre un 60% y un 99% en peso, con respecto al peso total de la nanopartícula, de un éster de sorbitán; una sustancia cargada positivamente; y un microARN	microARN (miR-20a; miR-29 y miR-652)	ES2636646/2017 (55)
Copolímero de PLGA con condroitín sulfato modificado en la superficie	Nanopartículas para la orientación activa de células de cáncer de colon y método de preparación de nanopartículas	Nanopartículas de PLGA cargadas de camptotecina con la superficie de la partícula modificada con condroitín sulfato	Camptotecina	CN107308461A/2017 (56)
Liposoma catiónico modificado con PEG	Un liposoma que contiene una molécula de ARNhc que se dirige a una timidilato sintasa y uso del mismo	Un agente antitumoral, que comprende ARN de horquilla corta (ARNhc) capaz de inhibir la expresión de la timidilato sintasa (TS) por la acción de ARNi y un liposoma catiónico modificado con PEG, en donde el ARNhc está unido a la superficie del liposoma catiónico modificado con PEG y tiene un saliente que comprende al menos dos nucleótidos en el extremo 3'	ARNhc	ES2653923/2018 (57)
Puntos cuánticos de carbono porfirínico	Puntos cuánticos de carbono conjugados con porfirina para la terapia fotodinámica dirigida	Punto cuántico de carbono porfirínico conjugado con cetuximab(C225-PCQD) biocompatible	Cetuximab	US20180125976/2018 (58)

Nanopartícula de selenito estabilizada con polisacáridos de <i>Pleurotus imperatae</i>	Composición de nanopartículas de selenito - polisacárido de <i>Pleurotus imperatae</i> con efecto inhibidor del crecimiento de células tumorales, y su método de preparación y aplicación.	Adición de polisacáridos a las nanopartículas de selenito para su estabilización y la reducción de aglomeración, además de incrementar la endocitosis, adhesión y adsorción de la construcción.	Adición de polisacáridos a las nanopartículas de selenito para su estabilización y la reducción de aglomeración, además de incrementar la endocitosis, adhesión y adsorción de la construcción.	CN112121060B/2020 (59)
Nanopartículas de oro protegido con polietilenglicol	Métodos de preparación y aplicación de un nanotransportador biónico para reducir el exceso de iones calcio en tumores.	Preparación de nanopartículas de oro modificados con agentes quelantes de iones de calcio para su reducción en el microambiente tumoral.	Agente quelante de iones calcio.	CN113384551B/2020 (60)
Nanopartícula de carnosina (L-histidina + β -alanina)	Uso de nanopartículas de carnosina para la preparación de medicina frente al cáncer de colon metastásico incluyendo la administración de 85 a 340 mg/kg de nanopartículas con carnosina.	Nanopartículas de carnosina (C-NP), fabricación y administración en dosis entre 85 y 340 mg/kg.	---	TW20220687A/2020 (61)

tratamiento del CCR es la creada por Merrimack Pharmaceuticals. Esta patente consiste en irinotecán liposomal en combinación con 5-FU junto con leucovorina y un inhibidor del EGFR, en un régimen de dosificación particular, para tratar CCRs metastásicos con la mutación RAS salvaje (54).

El método de fabricación de nanopartículas de carnosina (C-NPs) y su administración frente al cáncer de colon metastásico ha sido patentado por un grupo de investigación de Taiwan. El mecanismo de acción de esta nanopartícula se basa en el efecto reductor de las funciones hepáticas de la carnosina (p.e. la alanina aminotransferasa o la alanina aminotransferasa) y la expresión del homeobox-2 de tipo caudal (CDX2) y la citoqueratina-20 (Krt20) en dosis entre 85 a 340 mg de nanopartículas por cada kg. La reducción de estos factores tiene un efecto negativo en la capacidad de metástasis del cáncer de colon (61).

En china hay numerosas patentes relacionadas con nanopartículas y su uso clínico. Por ejemplo, la universidad de Anhui ha logrado patentar la producción de nanopartículas de selenito con un polisacárido obtenido del hongo *P. imperatae*, lo que consigue estabilizar las nanopartículas de selenito y reducir su capacidad de aglomeración. Además, este componente polisacárido es capaz de incrementar la endocitosis de la estructura nanométrica por las células, mejora la adhesión y potencia la adsorción. El efecto de estas nanopartículas cargadas con un fármaco frente al crecimiento tumoral ha sido probado en células de cáncer de colon junto con otros tipos de células cancerosas (59).

Otro ejemplo pertenece a la universidad de Xian Jiaotong, la cual ha patentado un protocolo para la preparación de nanopartículas de oro con capacidad de quelar iones de calcio, ya que estos iones se encuentran en mayor abundancia en los microambientes tumorales. Para su

preparación se emplea una solución de nanopartículas de oro modificado con un agente quelante de calcio, el cual se adiciona a una mezcla de trietilamina y mono-bromopolietilenglicol y posteriormente se protege con polietilenglicol. También se utiliza un agente para otorgar a las nanopartículas la capacidad de unirse a una diana celular específica (59).

6. Perspectivas futuras

Gracias a las continuas investigaciones, la nanomedicina aplicada al cáncer sigue progresando. Las primeras nanoformulaciones transportaban principalmente fármacos antineoplásicos, sin embargo, actualmente también se está probando con otras moléculas como ácidos nucleicos, anticuerpos o aminoácidos o incluso nanoformulaciones que permitan un enfoque terapéutico. Actualmente existen nanopartículas comercializadas como Doxil®, el primer nanofármaco aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos, que consiste en una nanoformulación catiónica de doxorubicina liposomal pegilada (62), que está indicada en el tratamiento del cáncer de ovario, del sarcoma de Kaposi y del mieloma múltiple junto con bortezomib en casos de resistencia a las terapias habituales (63). También encontramos otras formulaciones comerciales como el Abraxane®, que es una nanoformulación formada por albúmina unida a paclitaxel indicada en cáncer de mama metastásico y en carcinoma de pulmón no microcítico, que ha demostrado ser menos tóxico y mejorar el efecto antitumoral del paclitaxel en comparación con la administración en su forma libre (64).

7. Conclusiones

En esta revisión se ha llevado a cabo una visión general del tratamiento y diagnóstico del CCR para centrarnos en el empleo de la nanomedicina aplicada al CCR. La administración de fármacos o moléculas

mediante nanodispositivos es un campo emergente que busca solventar los problemas que presentan los tratamientos actuales, tales como las resistencias a los tratamientos con fármacos quimioterápicos, o los efectos adversos, pues son terapias dirigidas que permiten una mejor orientación y una mayor acumulación de los fármacos en el tejido tumoral. Además, la nanomedicina abre la puerta a la teragnosis, lo que facilita un diagnóstico y tratamiento precoz. Desde un punto de vista más enfocado a la clínica, existen numerosos ensayos clínicos y patentes basados en el uso de la nanomedicina para el tratamiento de diferentes neoplasias mediante el empleo de nanomedicina, incluido el CCR. Sin embargo, a pesar de todos los beneficios que aporta la nanomedicina, aún se requieren investigaciones adicionales para poder garantizar su eficacia y seguridad y poder extrapolar su uso a la práctica clínica diaria.

Agradecimientos

A.C. y F.Q. agradecen las becas FPU2017 y FPU2019 (ref. FPU17/02977 y FPU19/04112) del Ministerio de Educación y Formación Profesional (España) y C.L. la beca P-FIS (ref. PI20-00284) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (España). Esta investigación ha sido financiada en parte por el programa FEDER de la Junta de Andalucía (A-CTS-666-UGR20, P20_00540, B-CTS-122-UGR20 y PYC20-RE-035 UGR) y el Instituto de Salud Carlos III (PI19/01478-FEDER).

Referencias

1. Fact Sheets by Cancer [Internet] 2018. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Kotelevets L, Chastre E, Desmaële D, Couvreur P. Nanotechnologies for the treatment of colon cancer: From old drugs to new hope. *Int J Pharm.* 2016;514(1):24-

40.

3. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;15065.
4. Bevan R, Rutter MD. Colorectal Cancer Screening—Who, How, and When? *Clin Endosc.* 2018;51(1):37-49.
5. Kilari D, Guancial E, Kim ES. Role of copper transporters in platinum resistance. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):106-13.
6. Morris SA, Farrell D, Grodzinski P. Nanotechnologies in cancer treatment and diagnosis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2014;12(12):1727-33.
7. Huynh E, Zheng G. Cancer nanomedicine: addressing the dark side of the enhanced permeability and retention effect. *Nanomed.* 2015;10(13):1993-5.
8. Maeda H. Polymer therapeutics and the EPR effect. *J Drug Target.* 2017;25(9-10):781-5.
9. Hayashi Y, Hatakeyama H, Kajimoto K, Hyodo M, Akita H, Harashima H. Multifunctional Envelope-Type Nano Device: Evolution from Nonselective to Active Targeting System. *Bioconjug Chem.* 2015;26(7):1266-76.
10. Bazak R, Hourri M, Achy SE, Kamel S, Refaat T. Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(5):769-84.
11. Banerjee A, Pathak S, Subramaniam VD, G. D, Murugesan R, Verma RS. Strategies for targeted drug delivery in treatment of colon cancer: current trends and future perspectives. *Drug Discov Today.* 2017;22(8):1224-32.

12. Revia RA, Zhang M. Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances. *Mater Today*. 2016;19(3):157-68.
13. Lee H, Kim Y-P. Fluorescent and bioluminescent nanoprobe for in vitro and in vivo detection of matrix metalloproteinase activity. *BMB Rep*. 2015;48(6):313-8.
14. Lai P, Daear W, Löbenberg R, Prenner EJ. Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine, chitosan, poly(D,L-lactide-co-glycolic acid) and polyalkylcyanoacrylate. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;118:154-63.
15. Kim S, Buddolla V, Lee K. Recent insights into nanotechnology development for detection and treatment of colorectal cancer. *Int J Nanomedicine*. 2016;2491.
16. Zhang B, Wang T, Yang S, Xiao Y, Song Y, Zhang N, et al. Development and evaluation of oxaliplatin and irinotecan co-loaded liposomes for enhanced colorectal cancer therapy. *J Controlled Release*. 2016;238:10-21.
17. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
18. Application of Carbon Nanoparticles in Laparoscopic Colorectal Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03350945>
19. Breath Testing for Breast and Colon Cancer Diagnosis- NaNose Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01292369>
20. TKM 080301 for Primary or Secondary Liver Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437007>
21. Intravenously Administered Pegylated Liposomal Mitomycin-C Lipid-based Prodrug (PROMITIL) in Cancer Patients With Solid Tumors. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705002>
22. Evaluation of MM-151 + Nal-IRI + 5-FU + Leucovorin in RAS/RAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785068>
23. Targeted Polymeric Nanoparticles Loaded With Cetuximab and Decorated With Somatostatin Analogue to Colon Cancer – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774680>.
24. A Dose Escalation Study of MM-398 Plus Irinotecan in Patients With Unresectable Advanced Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT026403>
25. Liposomal Irinotecan, Fluorouracil, Leucovorin Calcium, and Rucaparib in Treating Patients With Metastatic Pancreatic, Colorectal, Gastroesophageal, or Biliary Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337087>
26. Ph 1-2 Study ADI-PEG 20 Plus FOLFOX in Subjects With Advanced Gastrointestinal Malignancies Focusing on Hepatocellular Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102022>

27. TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368963>

28. Neoadjuvant Chemoradiotherapy With CRLX-101 and Capecitabine for Rectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02010567>

29. Liposomal SN-38 in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00311610>

30. Multicenter Study Of CPX-1 (Irinotecan HCl: Floxuridine) Liposome Injection In Patients With Advanced Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00361842>

31. Liposome-encapsulated Irinotecan Hydrochloride PEP02 or Irinotecan Hydrochloride, Leucovorin Calcium, and Fluorouracil as Second-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375816>

32. Phase 2 Study of ThermoDox as Adjuvant Therapy With Thermal Ablation (RFA) in Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464593>

33. A Safety and Effectiveness Study of Aroplatin in Patients With Advanced Colorectal Cancer Resistant to Standard Therapies - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

34. A Study of EZN-2208 Administered With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931840>

35. NKTR-102 Versus Irinotecan in Patients With Second-Line, Irinotecan-Naïve, KRAS Mutant, Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856375>

36. PEG-rhG-CSF in Patients With Malignant Solid Tumors Receiving Chemotherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02805166>

37. Steegmaier M, Hoffmann M, Baum A, Lénárt P, Petronczki M, Krššák M, et al. BI 2536, a Potent and Selective Inhibitor of Polo-like Kinase 1, Inhibits Tumor Growth In Vivo. *Curr Biol.* 2007;17(4):316-22.

38. Tian X, Nguyen M, Foote HP, Caster JM, Roche KC, Peters CG, et al. CRLX101, a nanoparticle-drug conjugate containing camptothecin, improves rectal cancer chemoradiotherapy by inhibiting DNA repair and HIF-1 α . *Cancer Res.* 2017;77(1):112-22.

39. 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 lysothermosensitive liposomal doxorubicin (ThermoDox®) using focused ultrasound in patients with liver tumours. *J Ther Ultrasound* [Internet]. ;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5667032/>

40. Golan T, Grenader T, Ohana P, Amitay Y, Shmeeda H, La-Beck NM, et al. Pegylated

liposomal mitomycin C prodrug enhances tolerance of mitomycin C: a phase 1 study in advanced solid tumor patients. *Cancer Med.* 2015;4(10):1472-83.

41. Norris RE, Shusterman S, Gore L, Muscal JA, Macy ME, Fox E, et al. Phase 1 evaluation of EZN-2208, a polyethylene glycol conjugate of SN38, in children adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(10):1792-7.

42. WU F-P, WANG J, WANG H, LI N, GUO Y, CHENG Y-J, et al. Clinical observation of the therapeutic effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with concurrent chemoradiotherapy-induced grade IV neutropenia. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):761-5.

43. Tomlinson BK, Thomson JA, Bomalaski JS, Diaz M, Akande T, Mahaffey N, et al. Phase I trial of arginine deprivation therapy with ADI-PEG 20 plus docetaxel in patients with advanced malignant solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015;21(11):2480-6.

44. DeNardo GL, DeNardo SJ. Concepts, Consequences, and Implications of Theranosis. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):147-50.

45. JP2004515457A - Multi-functional nano-device platform - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/JP2004515457A/en?q=JP2004515457A>

46. CN1951495B - Nano target medicine for magnetothermal therapy of malignant tumor - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN1951495B/en?q=CN1951495B>

47. US8242165B2 - Mucoadhesive nanoparticles for cancer treatment - Google

Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US8242165B2/en?q=US8242165B2>

48. WO2012165815A2 - Nano-vehicle derived from tumor tissue, and cancer vaccine using same - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2012165815A2/en?q=WO2012165815A2>

49. CN102961761A - Quantum dot targeting probe for colorectal cancer tumor tissue identification and preparation method thereof - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN102961761A/en?q=CN102961761A>

50. KR101249907B1 - The pharmaceutical composition for colorectal cancer and the method for preparation thereof - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/KR101249907B1/en?q=KR101249907B1>

51. CN103212080A - Nano composition having cancer prevention and treatment effects and preparation method - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN103212080A/en?q=CN103212080A>

52. US8673358B2 - Nano-carrier, complex of anticancer drug and nano-carrier, pharmaceutical composition thereof, method for manufacturing the complex, and method for treating cancer by using the pharmaceutical composition - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US8673358B2/en?q=US8673358B2>

53. KR101554564B1 - Micelle structure of nano preparation for diagnosis or treatment of cancer disease and preparation method thereof - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/>

patent/KR101554564B1/en?
oq=KR101554564B1

54.us2017024410 methods for treating cancer using combination therapies comprising an oligoclonal anti-egfr antibody preparation and liposomal irinotecan [Internet]. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2017172678&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=PCTDescription>

55.2636646 NUEVOS VEHICULOS PARA LA TRANSFECCION DE miRNAs [Internet]. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=ES204712243&redirectedID=true>

56.CN107308461A - Nano particles for active targeting of colon cancer cells and preparation method of nano particles - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN107308461A/en?oq=CN107308461A>

57.2653923 Un liposoma que contiene una molécula de ARNhc que se dirige a una timidilato sintasa y uso del mismo [Internet]. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=ES211898610&redirectedID=true>

58.20180125976 Conjugated Porphyrin Carbon Quantum Dots for Targeted Photodynamic Therapy [Internet]. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=US215631811&redirectedID=true>

59.CN112121060B - A Pleurotus Imperatae polysaccharide-selenium nanoparticle composition with tumor cell growth inhibiting effect, and its preparation method and application - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN112121060B/en>.

60.CN112121060B - A Pleurotus Imperatae

polysaccharide-selenium nanoparticle composition with tumor cell growth inhibiting effect, and its preparation method and application - Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN112121060B/en>.

61.TW202220687A - Use of carnosine nanoparticle for preparing medicine for colon cancer metastasis including administering 85 to 340 mg/kg of carnosine nanoparticles – Google Patents [Internet]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/TW202220687A/en>.

62.ei X, Cohen R, Barenholz Y. Insights into composition/structure/function relationships of Doxil® gained from “high-sensitivity” differential scanning calorimetry. Eur J Pharm Biopharm. 2016;104:260-70.

63.About DOXIL® | DOXIL.com [Internet]. Disponible en: <https://www.doxil.com/ovarian-cancer/about-doxil>

64.Zhao M, Lei C, Yang Y, Bu X, Ma H, Gong H, et al. Abraxane, the Nanoparticle Formulation of Paclitaxel Can Induce Drug Resistance by Up-Regulation of P-gp. PLoS ONE [Internet]. 16 de julio de 2015