

TRABAJO DE FIN DE GRADO

UTILIZACIÓN DE LOS NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER MEDIANTE INMUNOTERAPIA

Autora: Icíar Gambra Alemán

Tutor: Dr. Edgar Pérez Herrero

**Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna**

San Cristóbal de La Laguna, 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. ¿Qué es el cáncer? ¿Qué importancia tiene en nuestra sociedad actual?	
2.2. ¿De dónde surge la necesidad de satisfacer nuevos tratamientos? La necesidad de superar los tratamientos convencionales del cáncer.	
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1 La inmunoterapia como nuevo tratamiento contra el cáncer.	
5.2. Principales terapias incluidas bajo la denominación <i>inmunoterapia</i>	
5.3. Utilización de los nanotransportadores en la mejora de las terapias inmunoterapéuticas en el tratamiento contra el cáncer	
6. CONCLUSIONES	24
7. BIBLIOGRAFÍA	27

1. RESUMEN/ABSTRACT.

El cáncer, que se produce por una proliferación descontrolada de células, es una de las enfermedades que más afectan a la sociedad actual y para la que aún no existe un tratamiento definitivo en muchos de los casos.

Los tratamientos clásicos contra el cáncer incluyen quimioterapia, radioterapia y cirugía. Sin embargo, en todos estos la cantidad y gravedad de efectos secundarios que poseen justifican la búsqueda de nuevas estrategias que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

La investigación exhaustiva que se ha producido en los últimos años ha permitido caracterizar mejor el comportamiento de las células cancerígenas, dando paso a nuevos tratamientos. Dentro de este repertorio se encuentran las inmunoterapias, integradas por moléculas y fármacos, que combaten a las células cancerígenas utilizando el propio sistema inmune del enfermo.

A pesar del gran número de inmunoterapias en uso actualmente, éstas no son válidas para todos. Además, las interacciones con las células del organismo y su entorno dan lugar a efectos no deseados. De entre los inconvenientes de estos tratamientos que se plantean en este trabajo, es en la mejora de su formulación donde se va a incidir.

La importancia de este trabajo recae en cómo la utilización de diferentes nanotransportadores, unos sistemas novedosos de vehiculización de moléculas bioactivas, consigue subsanar parte de las barreras que impiden que algunos pacientes se beneficien de estas novedosas terapias oncológicas.

Cancer, which is caused by an uncontrolled proliferation of cells, is one of the diseases that most affects today's society and for which there is still no definitive treatment in many cases.

Classic cancer treatments include chemotherapy, radiation therapy, and surgery. However, in all of these, the number and severity of side effects justify the search for new strategies, which will increase survival and improve life quality in patients.

The exhaustive research that has been carried out in recent years allowed a better knowledge about the behavior of cancer cells, giving way to new treatments like immunotherapies, made up of molecules and drugs that fight cancer cells using the patient's own immune system.

Despite the large number of immunotherapies currently in use, they are not valid for everyone. In addition, interactions with the body's cells and their environment led to unwanted effects. Among all the drawbacks of these treatments described in this work, a greater attention will be paid to the improvement of their dosage forms.

The importance of this work lies in how the use of different nanocarriers, innovative delivery systems of bioactive molecules, manages to overcome part of the barriers that prevent some patients from benefiting from these novel oncological therapies.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. ¿Qué es el cáncer? ¿Qué importancia tiene en nuestra sociedad actual?

Según la *American Cancer Society* (ACS), el cáncer se produce cuando células dañadas, con anomalías o que simplemente han envejecido, consiguen eludir los mecanismos de muerte celular y se reproducen sin control alguno, afectando por consiguiente al normal funcionamiento del cuerpo.

La importancia del cáncer radica en la complejidad de su terapia y su elevada incidencia. Solo en 2020^[1] se diagnosticaron unos 19,3 millones de nuevos casos y hubo 10 millones de muertes. Lo que impacta es la previsión de que estas cifras vayan en aumento. De hecho, para 2040 se prevé que se alcancen 27,5 millones de nuevos diagnósticos y 16,2 millones de muertes según el informe más reciente de la ACS^[2]. Además, Dyba y colaboradores^[3], tras procesar los datos de diferentes países reflejan como Europa, a pesar de poseer el 10% de la población global, concentra un cuarto de los casos mundiales, destacando el cáncer de mama en mujeres, próstata en hombres, y colorrectal y pulmón para ambos sexos (coincidiendo estos últimos con las cifras de mayor mortalidad).

2.2. ¿De dónde surge la necesidad de satisfacer nuevos tratamientos?. La urgencia de superar los tratamientos convencionales del cáncer.

Los tratamientos convencionales utilizados contra el cáncer son la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia.

En la radioterapia se usan rayos X y gamma a altas dosis. Con ello, se consigue dañar el ADN de las células cancerosas, paralizando su crecimiento y promoviendo su destrucción. No obstante, es muy agresivo y también destruye las células sanas circundantes. Además, los pacientes sufren a menudo agotamiento y desgaste, pérdida de cabello, náuseas o vómitos^[4]. De forma análoga sucede con la cirugía; donde se extrae el tumor y algo de tejido periférico. Es un tratamiento muy invasivo, en el cual existe un elevado riesgo de morbilidad quirúrgica. Además, esta técnica ofrece únicamente un ámbito de actuación local. Es decir, esta técnica no será apta en caso de que el cáncer sea hematológico o esté extendido (metástasis)^{[5][6][7]}.

En cuanto a la quimioterapia, es la opción clásica de tratamiento más extendida. Se emplea para atacar a aquellas células malignas que se reproducen sin control, sin embargo posee ciertos inconvenientes. Presenta un margen terapéutico estrecho, dando lugar a muchos efectos tóxicos crónicos y agudos^[8]. Es decir, este tratamiento, a largo plazo, daña a diferentes órganos y de forma inmediata afecta a aquellos tejidos con alto recambio celular como epitelio o mucosas, dando lugar a vómitos, diarrea, mucositis o alopecia^[9]. Estos son síntomas típicos entre los pacientes oncológicos que frecuentemente llevan a la

finalización de los tratamientos. Otro de los grandes problemas es el desarrollo de resistencias, donde la quimioterapia no es efectiva frente al tumor ^{[10][11]}. Además, en algunos cánceres es más complicado que el fármaco penetre hasta su objetivo ya que los tumores sólidos se pueden rodear de estroma, una capa de tejido compuesta de células del endotelio vascular, tejido conectivo, sistema inmune y fibroblastos ^{[12][13][14][15]}.

Con el paso del tiempo, las terapias han ido evolucionando, gracias a una identificación más precisa de las dianas presentes en las diversas vías de señalización que, con frecuencia, se encuentran modificadas en estos padecimientos ^{[16][17]}. En este sentido, se están estableciendo novedosos tratamientos dirigidos a estas nuevas dianas, los cuales están recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Principales nuevas terapias en el tratamiento contra el cáncer. Elaborada a partir del material descrito por Zhao, Y. et al ^[18].

INMUNOTERAPIA	1. CITOCINAS	
	2. INMUNOMODULADORES	
	3. INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL	
	4. TERAPIA DE CÉLULAS CAR-T	
	5. VIRUS ONCOLÍTICOS	
	6. VACUNAS	
	7. ANTICUERPOS MONOCLONALES	Murino
Quimérico		
Humanizado		
Completamente humano		
MOLÉCULAS PEQUEÑAS	1. Inhibidores de quinasas	
	2. Inhibidores de Poli ADP – ribosa polimerasa	
	3. Inhibidores de proteosoma	
	4. Inhibidores de histona deacetilasa	
	5. Inhibidores de antiapoptosis	
	6. Inhibidores <i>smoothened</i>	

A pesar de los inconvenientes de estas nuevas terapias, tales como sus costosos procesos de investigación y obtención, éstas poseen enormes ventajas para combatir el cáncer frente a las terapias tradicionales ya que consiguen disminuir las resistencias y mejoran las terapias combinadas disponibles [19].

3. OBJETIVOS.

- Presentar nuevas alternativas terapéuticas contra el cáncer, cuyas prestaciones carezcan de los efectos secundarios de los tratamientos clásicos.
- Describir las principales terapias incluidas bajo la denominación de inmunoterapia.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización de nanotransportadores en la mejora de las inmunoterapias contra el cáncer.

4. METODOLOGÍA.

En la recopilación de información para este trabajo, se han empleado artículos procedentes de la base de datos *PubMed* utilizando ciertos filtros y palabras clave (Figura 1). Además, se han consultado páginas web de instituciones de referencia como *National Cancer Institute*, *American Cancer Society* y *Cancer Research Institute*.

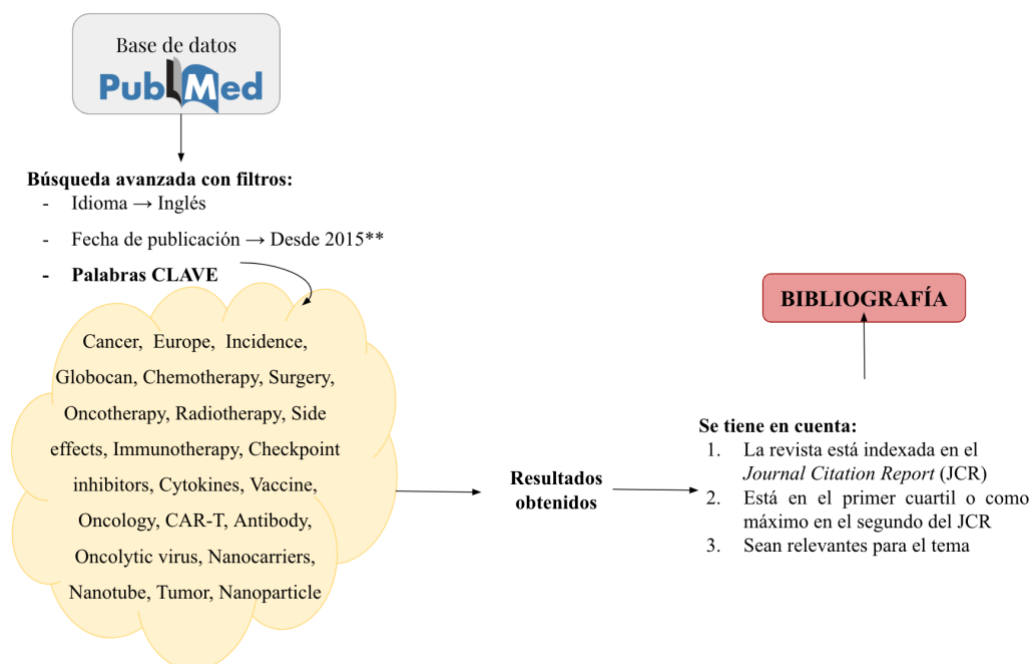


Figura 1: Esquema del proceso seguido en la recopilación de bibliografía para la revisión.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 La inmunoterapia como nuevo tratamiento contra el cáncer.

La aplicación de la inmunología contra el cáncer comienza en 1891 cuando W.B Colley, considerado el padre de esta disciplina, inoculó Erisipela a pacientes con cáncer óseo como tratamiento. Su investigación se basó en la observación de una serie de enfermos, en cuyos casos clínicos se describía como sus tumores habían remitido tras sufrir esta infección bacteriana de la piel y tejidos ^{[20][21]}. A partir de aquí se comenzaron a construir las bases de los tratamientos inmunoterapéuticos.

Transcurre casi un siglo hasta que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) aprueba la primera terapia inmunológica: una vacuna elaborada a partir de un bacilo (*Bacillus Calmette-Guérin* o BCG) y utilizada contra la tuberculosis que también demuestra ser efectiva en el cáncer de vejiga ^[20]. Sin embargo, los últimos 30 años han supuesto una revolución, la FDA ha aprobado terapias inmunológicas para casi 20 tipos de cánceres diferentes.

a. Ventajas de la inmunoterapia.

A diferencia de los tratamientos tradicionales, la inmunooncología no se enfoca sobre el propio cáncer, su objetivo es guiar y reforzar el sistema inmune del enfermo para que pueda reconocer y atacar a las células cancerígenas. Cuenta con una gran capacidad de adaptación, es dinámica y además posee memoria. Estas características, convierten a esta terapia en el instrumento ideal para discernir y recordar entre distintos grupos de células. Además, se promueve una mejor respuesta por parte de otros elementos celulares del microambiente tumoral implicados en el proceso ^[22].

Otras ventajas de esta terapia, según el *Cancer Research Institute*, son: un mejor perfil de seguridad y la posibilidad de ser administrada en monoterapia o en combinación, como tratamiento de primera línea o tras el fracaso de otros tratamientos. De forma ideal, esta terapia podría servir contra todos los tipos de cáncer, aunque la evidencia es que dependiendo del tipo y fase clínica se consiguen diferentes resultados.

b. ¿Por qué la inmunoterapia no es para todos? Desventajas.

A pesar de la gran selectividad de la inmunoterapia no estamos ante la panacea pues presenta ciertas desventajas. Las reacciones adversas que acompañan a esta terapia se relacionan mayoritariamente con una sobreestimulación del sistema inmune, dando lugar a inflamación, reacciones cutáneas, fatiga, dolor corporal y cambios en la presión arterial, entre otros. No obstante, todos estos efectos secundarios, por lo general, son de fácil manejo clínico. Únicamente en los casos más extremos se notifican procesos similares a enfermedades autoinmunes ^[23].

Por otra parte, debido a su gran peso molecular y su propia naturaleza, estos fármacos no consiguen penetrar más allá de la superficie celular, y deben administrarse frecuentemente y de forma intravenosa o subcutánea. Es entonces donde toma una gran repercusión el uso de nuevos sistemas de formulación para la administración de estos tratamientos ^[24].

5. 2. Principales terapias incluidas bajo la denominación *inmunoterapia*.

El repertorio de tratamientos inmunoterapéuticos contra el cáncer es bastante amplio, siendo descritos los principales a continuación:

5.2.1. Citocinas:

Con potencial para tratar no solo el cáncer, sino numerosas enfermedades autoinmunes, las citocinas son proteínas solubles encargadas de compartir mensajes entre células, pudiendo transmitir señales que modifican las funciones celulares de proliferación, diferenciación o incluso inducción de la apoptosis ^[25]. De entre las validadas por la FDA destacan por su relevancia: el interferón alfa (IFN- α), la interleucina 2 (IL 2), el factor estimulador de colonias granulocíticas (GM-CSF), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Sin lugar a dudas, el mayor obstáculo es formular estas proteínas para explotar al máximo su capacidad antitumoral, sin llegar a la toxicidad y prolongando su corta vida media ^[25].

5.2.2. Inmunomoduladores:

Son fármacos empleados sobre todo en el mieloma múltiple (Tabla 2). Pueden actuar directamente sobre el sistema inmune, mediante la activación o silenciamiento de ciertas proteínas. También son conocidos como “**IMiDs**” del inglés *Immunomodulating Drugs* [26][27].

Tabla 2: Principales ejemplos de IMiDs [28][29] y sus indicaciones para el tratamiento del cáncer.

Talidomida	Tratamiento del mieloma múltiple. Inhibidores de la angiogénesis. Limitan la irrigación y consecuente llegada de nutrientes al tumor, a través de estimulación de liberación de IL-2.
Lenalidomida	
Pomalidomida	
Imiquimod	Tratamiento melanoma. Crema de uso tópico que promueve también la liberación de citoquinas.

El desafío principal de este tipo de fármaco es que, incluso en los de nueva generación, los IMiDs se deben administrar junto a un inmunosupresor, típicamente la dexametasona que es un corticoesteroide que reduce la intensidad de los efectos secundarios [27].

5.2.3. Inhibidores de puntos de control o “*Checkpoint inhibitors*”.

Los linfocitos T del sistema inmune pueden identificar a las células cancerosas como extrañas y destruirlas impidiendo que proliferen el tumor. Sin embargo, las células cancerígenas son capaces de rehuir las defensas.

Las células sanas poseen el receptor PD-L1 que se une de forma habitual al receptor PD-1 de los linfocitos T. Dicha unión implica que el linfocito reconoce a la célula como normal y propia. En sus investigaciones, los científicos Honjo y Allison (Nobel de Medicina en 2018) [30], pudieron comprobar cómo las células malignas se recubren de los PD-L1 y evitan su eliminación (Figura 2a). También existe el punto de control CTLA-4 (en los linfocitos T) que impide que las células dendríticas preparen a los linfocitos para reconocer los tumores (Figura 2b). Conociendo la función de la unión de estas proteínas, se entiende por qué se busca su bloqueo mediante inhibidores (Tabla 3) [31]. Como resultado, las células inmunes recuperan su capacidad de ataque.

Sin embargo, de forma frecuente, en la administración de estos fármacos, el paciente sufre cansancio, diarreas o sarpullidos. Excepcionalmente se puede presentar una inflamación extensa que puede alterar el normal funcionamiento del órgano afectado [32][33].

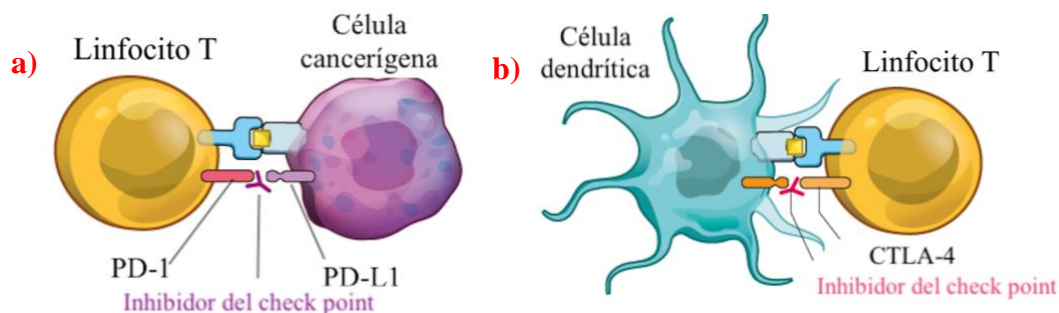


Figura 2: Fármacos inhibidores de los puntos de control. a). PD-1, b) CTLA-4. Adaptado con permiso de Ledford, H. et al. [31].

Tabla 3: Inhibidores de los puntos de control aprobados por la FDA más representativos y sus indicaciones, adaptada con permiso de Li, Z. y colaboradores [34].

TIPO	NOMBRE	INDICACIÓN
Inhibidores de CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)	Melanoma irresecable o metastásico.
Inhibidores de PD-1	Nivolumab (Opdivo®)	Melanoma irresecable o metastásico, metástasis pulmonar no microcítica, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células renales avanzado.
	Pembrolizumab (Keytruda®)	Melanoma irresecable o metastásico, metástasis pulmonar no microcítica, carcinoma escamoso recurrente o metastásico de cabeza y cuello.
Inhibidores de PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)	Carcinoma urotelial

5.2.4. Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, del inglés “*chimeric antigen receptor*”).

En esta terapia se rediseñan en el laboratorio los linfocitos T extraídos de la sangre, insertando en sus genes el dominio CAR (Figura 3a). De esta forma, estas células modificadas CAR-T, tendrán la capacidad de expresar un receptor que les permite identificar antígenos tumorales y destruir el tumor, independientemente del complejo

mayor de histocompatibilidad (Figura 3b). Así mismo, según su generación, pueden expresar también dominios co-estimuladores complementarios que potencien su acción y capacidad de proliferación^{[35][36]}.

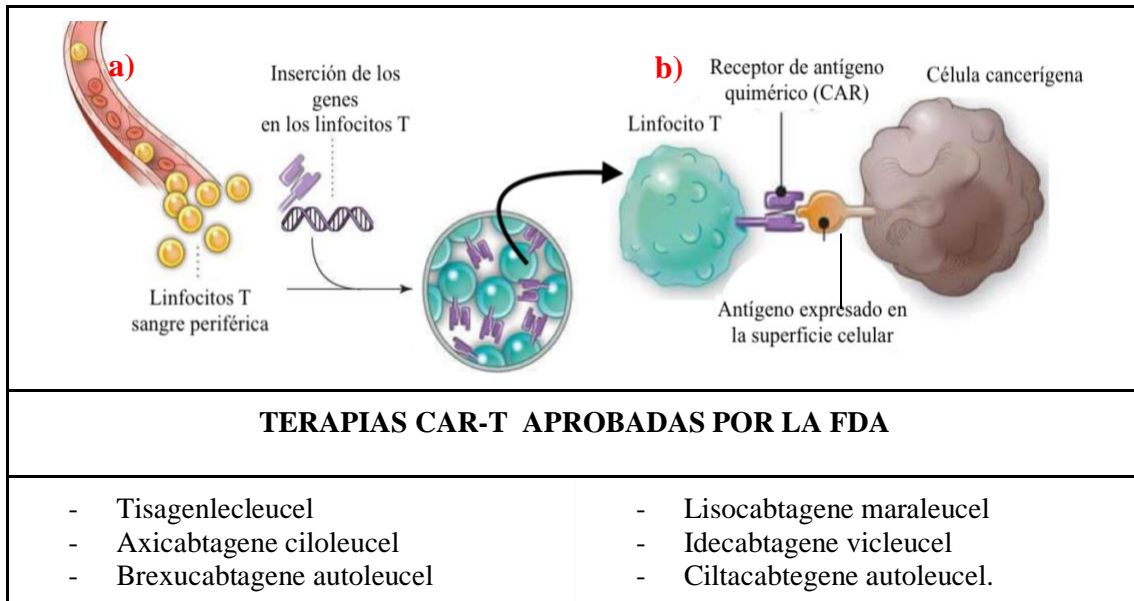


Figura 3: Cuadro resumen sobre la terapia CAR-T. Las CAR-T aprobadas por la FDA están indicadas en el tratamiento de diferentes cánceres hematológicos refractarios (leucemia, linfoma y mieloma), obteniendo respuesta completa. Adaptado del *National Cancer Institute* ^[39].

Sin embargo, el uso de esta terapia en los cánceres hematológicos está muy limitado y, aún más, para los cánceres sólidos, donde todavía no es apta ^[37]. Por otra parte, uno de sus efectos adversos más graves es el Síndrome de Liberación de Citoquinas ^[38] que produce la liberación de citoquinas de forma masiva al torrente sanguíneo y una activación general del sistema inmune ^[32], induciendo fiebres altas, hemorragias capilares e hipoxia.

5.2.6. Virus oncolíticos.

Cuando un virus ingresa al organismo se interna en las células para poder multiplicarse. La infección provoca la activación del sistema inmune y genera una respuesta para eliminarlo. Los virus oncolíticos no son más que unos virus preparados en el laboratorio mediante recombinación del ADN para dirigirse a las células cancerígenas ^[40]. En la figura 4 puede verse una representación de sus diferentes mecanismos de acción.

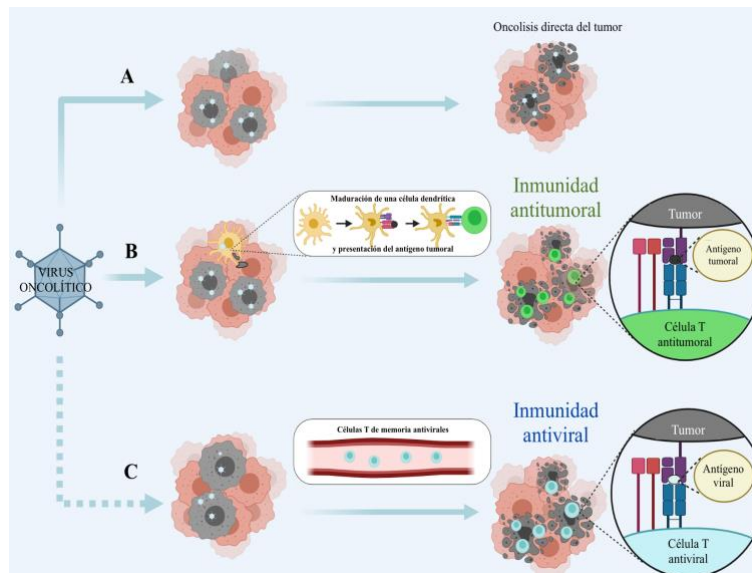


Figura 4: Representación esquemática de los mecanismos de acción de los virus oncolíticos. A) La propia replicación del virus en el interior de la célula cancerígena produce la lisis directa del tumor. B) El virus oncolítico induce la activación inmunitaria antitumoral específica. Se liberan antígenos tumorales en el proceso de destrucción, lo que ayuda al sistema inmunitario a generar una respuesta más potente. C) Mediante la inmunidad viral preexistente, a través de péptidos virales expresados en la superficie tumoral, se produce el reconocimiento por parte de las células T. Adaptada con permiso de Feola, S. y colaboradores ^[40].

A pesar del interés que atrae este tipo de nuevas terapias, aún no están a la altura de las expectativas. Tan solo se ha aprobado por la FDA una viroterapia, se trata de Imlygic® (Talimogene Laherparepvec), formulada con el virus del herpes simple modificado que se dirige a las células tumorales y promueve su destrucción ^[41].

5.2.6. Vacunas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud ^[42], las vacunas son unas preparaciones que estimulan la producción de anticuerpos específicos, de este modo permiten activar al sistema inmune frente a una determinada infección antes de que esta tenga lugar en el organismo. En el tratamiento del cáncer se intenta adaptar, precisamente, ese concepto de enseñar al organismo a diseñar sus propias defensas específicas a partir de una vacuna.

Las células cancerígenas presentan ciertas diferencias respecto a las células sanas, mediante el uso de las vacunas se intenta explotar dichas diferencias como dianas terapéuticas ^[42]. Para activar y dirigir al sistema inmune contra el tumor, el contenido de

la vacuna (ver tabla 4) debe ser reconocido, y debe generar en el paciente células inmunitarias específicas preparadas para encontrar y destruir a las células cancerosas que presenten esas moléculas sobreexpresadas en su superficie ^{[44][45]} (Figura 5).

Tabla 4: Principales componentes en la formulación de las vacunas como tratamiento contra el cáncer. En la tabla se describe cómo el elemento escogido para dirigir el sistema inmune será el que determine el tipo de vacuna. Así mismo, se incluyen ejemplos de vacunas aprobadas por la FDA para el tratamiento contra el cáncer ^{[47][48][49]}.

VACUNAS COMO TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER	
COMPONENTES	Adyuvante → Aumenta la respuesta inmunitaria a la vacuna.
	Conservantes y antibióticos → Previenen la contaminación microbiana.
	Estabilizador → Formulación en buen estado durante su almacenaje.
	Elemento para dirigir el sistema inmune del propio paciente, in vitro, frente a una diana concreta .

TIPOS	Ácido nucleico → ADN o ARN
	Peptídica → Antígenos o neoantígenos tumorales
	Celulares → Células dendríticas cargadas con antígeno tumoral

EJEMPLOS APROBADOS POR LA FDA
Sipuleucel - T → Indicado en cáncer de próstata metastásico
Talimogene laherparepvec → Melanoma recurrente

A pesar de ser una estrategia alentadora para los tumores sólidos, en muchas ocasiones el microambiente tumoral y las propias mutaciones del tumor en las vías de señalización inactivan la respuesta del sistema inmune a la vacuna. Además, normalmente, su formulación no resulta suficientemente inmunogénica, o bien dirige la respuesta inmunitaria hacia las células sanas ^{[47][48][49]}.

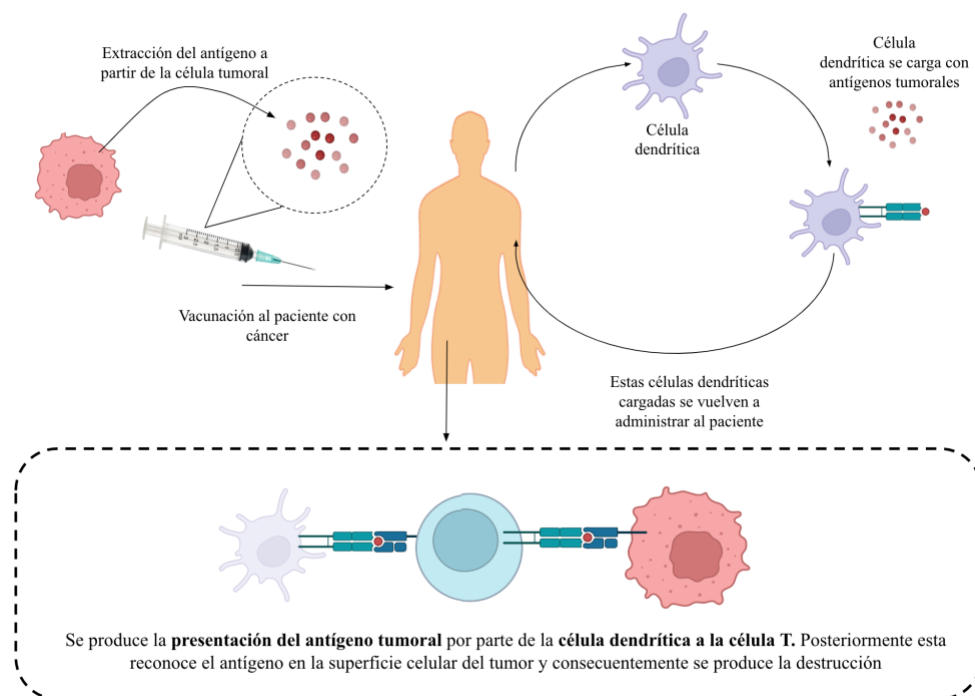


Figura 5: Esquema simplificado del planteamiento de la vacuna Sipuleucel – T, aprobada por la FDA para el cáncer de próstata. En la Sipuleucel-T se extrae el antígeno tumoral que posteriormente será inoculado al paciente. Una vez que el antígeno ingresa al organismo se producirá un reconocimiento de dicho antígeno por parte del sistema, concretamente mediante las células dendríticas (DC). Se toman esas DC cargadas de antígeno; que son el elemento escogido para dirigir el sistema inmune, las que se introducen de vuelta al cuerpo del paciente. El tratamiento culminará, tras una presentación de DC a las células T, con la destrucción del tumor tras la unión de la célula T al antígeno sobreexpresado en la superficie de la célula cancerígena ^{[46][48]}.

5.2.7. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas elaboradas por los linfocitos B. Se unen con elevada especificidad y afinidad a su receptor; es la forma que tiene el sistema inmune de señalar un elemento extraño e inducir su destrucción. Todos los anticuerpos originados por un solo linfocito B serán clones, es decir, anticuerpos monoclonales ^[50].

En el laboratorio, se enfrenta un linfocito B a una célula tumoral, de forma que se produzcan anticuerpos monoclonales que reconozcan a un antígeno concreto presente en la superficie o microambiente tumoral. Según su diseño y mecanismo de acción (Figura 6) pueden clasificarse en ^[51]:

1. Monoclonales no conjugados (**mAbs**): Reproducciones artificiales de las inmunoglobulinas, su objetivo es dejar marcadas a las células malignas para que el sistema inmune pueda reconocerlas con facilidad ^[52].
2. Conjugados anticuerpo-fármaco (**ADC**): llevan incorporados a su estructura un fármaco citotóxico ^[53]. Hasta el 2021, once terapias han sido aprobadas por la FDA y numerosas moléculas siguen en desarrollo. Su formulación debe ser estable en sangre pero permitir una fácil liberación de la carga en la diana terapéutica ^[54].
3. Anticuerpos biespecíficos (**bsAb**): Mediante ingeniería genética se toman las fracciones de los anticuerpos que se unen a los antígenos, después estas distintas fracciones se combinarán entre sí. El resultado es una molécula con capacidad de unirse a varias dianas, aumentando la exposición de la célula cancerígena al sistema inmune.

Sin embargo, los receptores que poseen los tumores también se encuentran en las células sanas (aunque en menor proporción), y los anticuerpos, al poseer tanta especificidad y afinidad, se pueden unir a células sanas dando lugar a efectos no deseados ^[55].

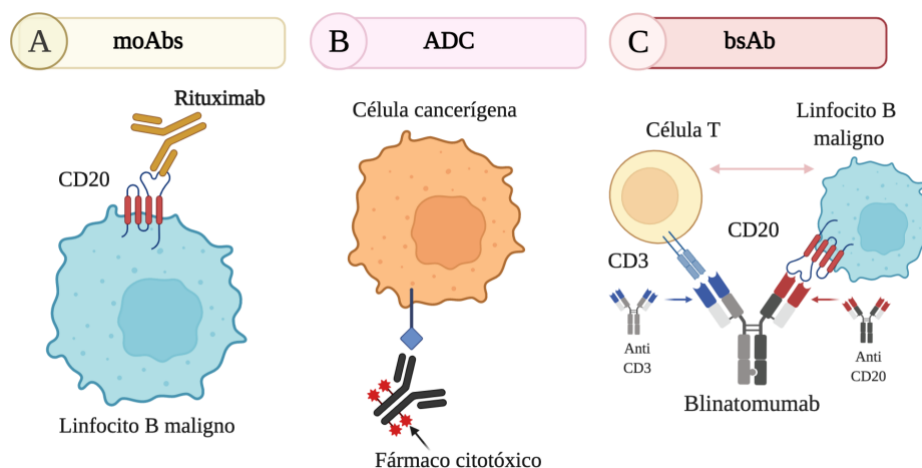


Figura 6: Esquema ilustrativo de los tipos de anticuerpos monoclonales. A) El Rituximab, fue el primero de los muchos moAbs ya aprobados. Se une al receptor CD20 de las células B, expresados en casi en el 100% de los linfomas no Hodgkin de células B. Por ello, al marcar a estos linfocitos B para que sean eliminados, teóricamente estamos destruyendo el cáncer ^[52]. B) En el caso de los ADC, el anticuerpo transporta hasta el objetivo fármacos citotóxicos, como pueden ser doxorubicina o vincristina. C) Ejemplo de un bsAB, el Blinatumomab, aprobado para la leucemia. Con uno de sus extremos se acopla a la proteína CD3 de la célula T y con el otro a la proteína CD19 de las células cancerosas.

5.3. Utilización de nanotransportadores en la mejora de las inmunoterapias en el tratamiento contra el cáncer

5.3.1 ¿Qué son los *Nanocarriers*? ¿Qué aportan?

Los nanotransportadores (o “nanocarriers”) son complejos sistemas coloidales de administración que facilitan el transporte de todo tipo de moléculas bioactivas, mejorando sus propias características al permitir la administración de mayores concentraciones con menores efectos secundarios. Su escala nanométrica les brinda una relación superficie - volumen alta [56].

Estos nuevos sistemas [57] permiten incrementar la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco que vehiculizan, mientras se aumenta su tiempo de vida media [58], lo que permite dirigir el fármaco hacia el tumor mediante:

- **Passive targeting (direccionamiento pasivo)**, aprovechando el efecto de permeabilidad y retención mejoradas (EPR) de los tumores. En otras palabras, los tumores ofrecen mayor permeabilidad vascular, debido a la angiogénesis, sumado a un drenaje linfático deficiente (Figura 7), lo que permite la acumulación de los nanotransportadores con un tamaño inferior a 400 nm en esos tejidos [59][60].
- **Active targeting (direccionamiento activo)**, si la superficie de los nanotransportadores es modificada o funcionalizada con ciertos ligandos (anticuerpos, transferrina, ácido fólico...) que los dirigirán de forma específica a los receptores sobreexpresados en la superficie tumoral en cuestión [59].

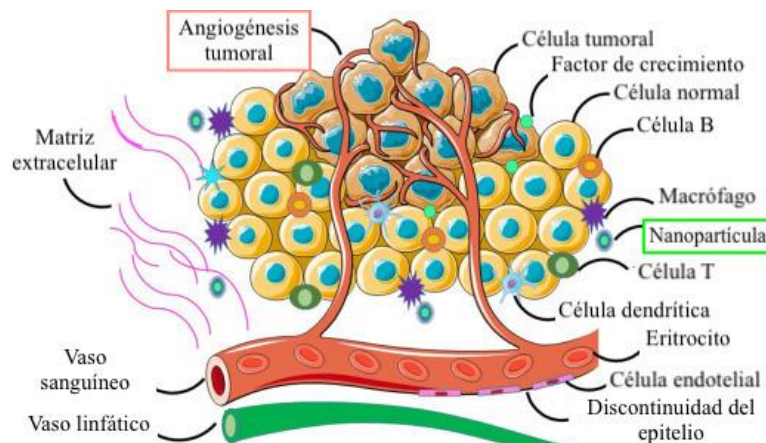


Figura 7: Representación de un tumor y su microambiente. Las propiedades fisicoquímicas, tamaño, composición y cargas de la superficie del nanotransportador toman un papel principal en el transporte de las moléculas bioactivas hasta su lugar de acción. Adaptada con permiso de Dahiya, S. et al. [59].

En esta revisión se describirán los principales tipos de *nanocarriers* (Tabla 5) con sus ventajas y desventajas, aunque se presta mayor detalle a aquellos nanotransportadores que tienen aplicaciones oncológicas, concretamente en la inmunoterapia.

En primer lugar, los polímeros terapéuticos, tal y como describe Greish et al. [60], son estructuras macromoleculares poliméricas hidrosolubles, donde polímeros naturales o sintéticos son unidos de forma covalente a una molécula, la cual puede ser una proteína o un fármaco anticancerígeno [60].

Estos conjugados, poseen mayor estabilidad en sangre que los fármacos libres y en el caso de portar proteínas (como, por ejemplo, anticuerpos) reducen su inmunogenicidad. Sin embargo, en estos sistemas no existe un control en la liberación de la carga, pues viene determinada únicamente por la degradación del enlace que une el polímero con la otra molécula [60].

Tabla 5: Clasificación de los diferentes tipos de nanocarriers.

	DESCRIPCIÓN	TIPOS	
Polímeros terapéuticos	Uniones covalentes o conjugados	polímero - proteína	
		polímero - fármaco	
Nanotransportadores de fármacos en partículas	El fármaco queda embebido en la estructura	Lipídicos	Liposomas
			Nanopartículas sólidas lipídicas
		Compuestos organometálicos	Nanotubos de carbono
			Grafeno y sus derivados
			Carbon dots
		Poliméricos	Micelas poliméricas
			Dendrímeros
			Nanopartículas poliméricas
Poliméricas-lipídicas	Nanopartículas híbridas		

Por otra parte, se dispone de nanotransportadores particulados (Figura 8), que pueden estar compuestos por materiales naturales o sintéticos y suelen tener un diámetro entre 20 a 500 nm. En estos sistemas, la molécula terapéutica queda embebida en la estructura del *nanocarrier*, mejorando, a diferencia de los polímeros terapéuticos, su direccionamiento y control sobre la liberación de la molécula bioactiva. Según el tipo de sistema, tenemos nanotransportadores organometálicos de carbono (Tabla 6), particulados lipídicos (Tabla 7), poliméricos (Tabla 8) e híbridos (Tabla 9). Estos nanocarriers presentarán ciertas ventajas aunque no quedan exentos de inconvenientes, todo ello recogido en las Tablas 6-9 [57-64].

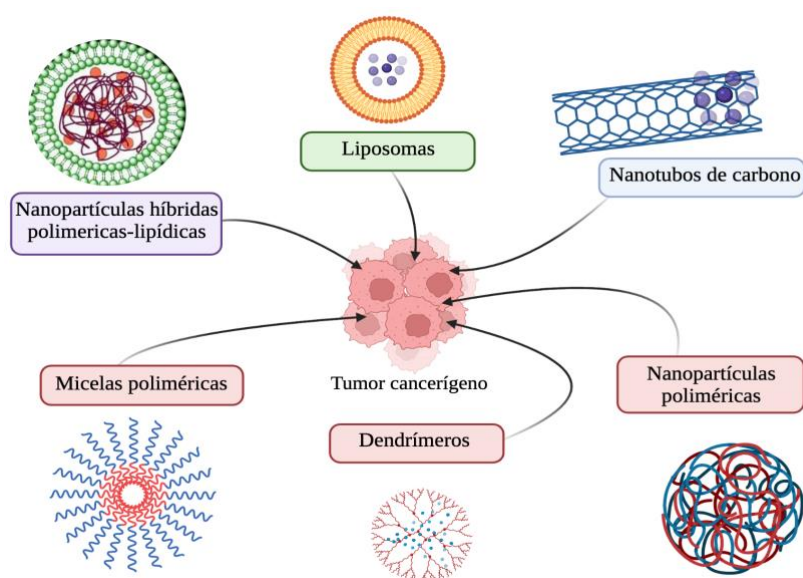


Figura 8: Representación gráfica de los principales tipos de nanotransportadores de fármacos particulados.

Tabla 6: Nanotransportadores organometálicos. Elaborada a partir de la información contenida en [59][61][63][64].

NANOTRANSPORTADORES ORGANOMETÁLICOS		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>NANOTUBOS DE CARBONO</p> <p>Láminas de grafeno dispuestas de forma tubular, con capacidad de carga en su interior y en la superficie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gran capacidad de carga. - Carga simultánea de varias moléculas - Atraviesan las membranas plasmáticas por su forma de “aguja” - Muy estables y ligeros - Disponibles en varios formatos de grosor según el nº de láminas 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidrofóbicas, son insolubles en cualquiera de los disolventes. - Aún no se ha resuelto el inconveniente de su toxicidad

Tabla 7: Nanotransportadores de tipo lipídico. Estos sistemas poseen fácil degradación en el cuerpo. Elaborada a partir de la información contenida en [59][60][61][63][64].

NANOTRANSPORTADORES LIPÍDICOS		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>LIPOSOMAS</p> <p>Vesículas con bicapa lipídica que poseen en su interior un reservorio del fármaco o molécula.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Encapsula moléculas hidrófilas e hidrófobas - Gran capacidad de carga - Elevada biocompatibilidad. Casi inertes biológicamente - Muchas modificaciones accesibles para mejorar sus prestaciones: 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de fuga de la carga encapsulada - Potencial inmunogénico - Elevado coste - Vida media corta - Complicaciones en la reproducibilidad industrial y esterilización
<p>NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS</p> <p>Posen forma esférica con un núcleo lipídico estabilizado por surfactantes. Son estables a temperatura ambiente y temperatura del organismo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Encapsula moléculas hidrófilas e hidrófobas - Excelente biocompatibilidad y estabilidad - No es inmunogénica - Liberación controlada y específica - No se requiere de solventes orgánicos - Facilidad de producción industrial (Cambio de escala y esterilización) - Coste-efectivas, más facilidad de validación 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad de carga de sustancias hidrofóbicas limitada - Problemas en el almacenamiento

Tabla 8: Familia de los nanotransportadores poliméricos. Además de las ventajas de los otros sistemas, éstos poseen una alta capacidad de modificación de su superficie. Este control de sus propiedades fisicoquímicas se traduce en una liberación sostenida de la molécula, mayor estabilidad y biocompatibilidad. Es decir, se obtiene una mayor efectividad con menores efectos adversos [58][59][61][63][64].

NANOTRANSPORTADORES POLIMÉRICOS		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>MICELAS POLIMÉRICAS</p> <p>Compuestas de copolímeros anfifílicos que forman micelas esféricas nanométricas con un núcleo hidrofóbico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Núcleo y superficie pueden ser hidrófobos o hidrófilos - Utilidad en fármacos hidrófobos - Elevado tiempo de circulación en sangre - Liberación controlada 	<ul style="list-style-type: none"> - Poca capacidad de carga - Sólo para moléculas hidrofóbicas - Salida prematura del fármaco - Poca estabilidad en circulación sistémica
<p>DENDRÍMEROS</p> <p>Moléculas tridimensionales sintéticas con muchas ramificaciones que emergen desde un núcleo central</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elevada capacidad de carga - Mayor solubilidad de moléculas hidrófobas - Gran tolerancia a modificaciones para mejorar sus propiedades fisicoquímicas, consiguiendo mayor biocompatibilidad y mejores farmacocinéticas - Capacidad de cargas múltiples simultáneas, mejorando la orientación. - Uniones covalentes y no covalentes con la carga - Penetra la membrana, evitando ser destruida por macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> - Costes de producción elevados por sus numerosos pasos de síntesis - Toxicidad celular cuando la carga es hidrofílica en sus ramas - Eliminación metabólica depende de las modificaciones

<p>NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS</p> <p>Sistemas coloidales biodegradables</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las más efectivas para transporte por sus propiedades fisicoquímicas modificables - Carga en el núcleo o en la superficie - Poca interacción con células sanas - Posibilidad de carga simultánea de moléculas sinérgicas - Tiempos de circulación elevados - Liberación controlada/sostenida 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad de carga es limitada - Difícil cambio escala a producción industrial - Ciertos polímeros presentan citotoxicidad.
--	---	---

Tabla 9: Nanotransportadores híbridos . Las nanopartículas híbridas son la última incorporación a las tecnologías de los nanotransportadores. Es una de las estrategias más prometedoras gracias a que engloban los principales beneficios de los sistemas poliméricos y lipídicos, además de su alta biodisponibilidad y especificidad y de sus pocos efectos adversos. Sin embargo, aún se debe trabajar en su estabilidad y biodegradación [58][59][61][64][65]

NANOTRANSPORTADORES HÍBRIDOS		
	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS-LIPÍDICAS</p> <p>Capa externa lipídica y un núcleo es polimérico que contiene al agente terapéutico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estructura muy estable gracias al polímero - Liberación controlada de fármacos gracias al lípido - Estables en la etapa de almacenaje - Elevada biocompatibilidad y biodisponibilidad - Fácil proceso de fabricación 	<ul style="list-style-type: none"> - No permite cargas de hidrofilia muy diferente - Producción a gran escala requiere de mucha atención para que no varíe su efecto clínico

5.3.2. Aportaciones de los *nanocarriers* a la inmunoterapia.

Frank, y colaboradores [66] formularon Imiquimod, un inmunomodulador, en unas nanopartículas poliméricas para su uso en el cáncer de cuello uterino. Se consiguió aumentar la efectividad y selectividad del fármaco al llegar mayor cantidad de éste a los alrededores del tumor. A la misma concentración que el fármaco libre, estas nanopartículas consiguieron no solo la muerte de las células cancerígenas (SiHa), si no que previnieron la reaparición de las colonias celulares. Estos avances suponen una esperanzadora alternativa en un panorama donde los tratamientos contra el cáncer de cérvix disponibles son dolorosos, caros y con un grave impacto sobre la salud de la paciente.

En el mismo sentido, Zhang et al [67] incluyeron el Imiquimod en un nanotransportador híbrido polimérico-lipídico, para su inclusión en una vacuna. Este sistema conseguía entregar de forma simultánea Imiquimod, varios coadyuvantes y un antígeno vacunal, de

forma que sus componentes tuvieran actividad sinérgica. Los antígenos proteicos suelen eliminarse rápido y son poco inmunogénicos, por ello este sistema de vehiculización simultánea actúa a dos niveles terapéuticos: administra un inmunomodulador y mejora la presentación del antígeno vacunal a las células dendríticas, aumentando la respuesta del sistema inmune frente al antígeno.

Por otro lado, se formuló un parche que contenía un inhibidor de la proteína PD-1 (*checkpoint inhibitor*) en nanopartículas de dextrano para su uso en melanomas [68]. El sistema asegura una cesión controlada del anticuerpo, así como una mayor retención en el microambiente tumoral. Además, se reduce el problema de los trastornos autoinmunes dependientes de la dosis que se generan en terapias con *checkpoint inhibitors*.

Ma., et al [69] unieron un dominio CAR en un sistema con polietilenglicol (PEG) y albúmina, y lo inyectaron en varios modelos *in vivo* de tumores de ratón inmunocompetentes. Como resultado, tras la inoculación del sistema, se obtuvieron células CAR-T de forma endógena (Figura 9). La ventaja que se plantea es que estas CAR-T, obtenidas *in vivo* y sin necesidad de trasplantar a los enfermos, sí que son capaces de penetrar en los tumores sólidos [70][71], superando una de las limitaciones más importantes para estas terapias.

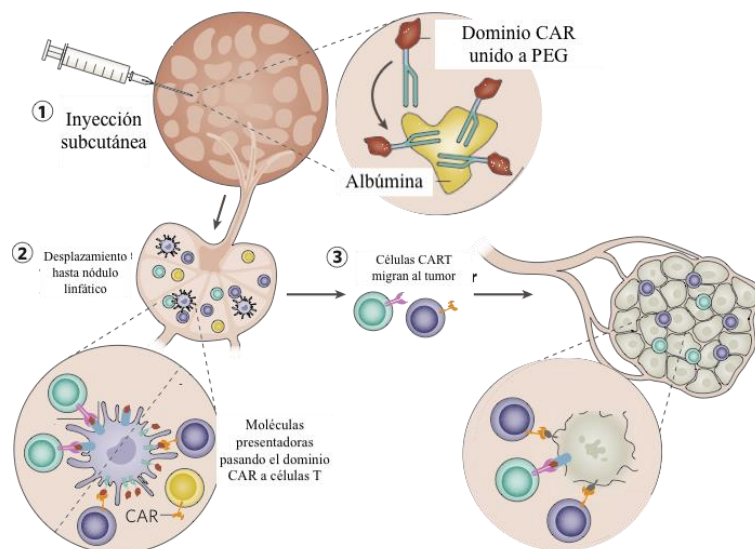


Figura 9: Al inocular las partículas, se dirigen a los vasos linfáticos. Una vez en los nódulos, se insertarán en la membrana de las células presentadoras de antígenos. De esta forma, cuando llega el linfocito T adquiere el dominio CAR, convirtiéndose en una célula CAR T *in vivo*. Adaptada con permiso de Nature Research custom media [71].

NKTR-214 es una IL-2 modificada con cadenas de polietilenglicol (PEG) [72]. Este conjugado, aún en ensayos clínicos, muestra como una vez hidrolizadas las cadenas PEG la IL-2 se libera para realizar su función. Consigue estimular al sistema inmune dirigiéndose únicamente al receptor de afinidad alta de IL-2 (CD122). Así, evita la sobreestimulación de la vía, que como ya se ha comentado, da lugar a problemas de toxicidad (Figura 10). Además, se logran intervalos de dosificación de la citoquina más largos, pues se aumenta su tiempo de circulación en sangre, lo que permite su combinación junto con otras terapias [73].

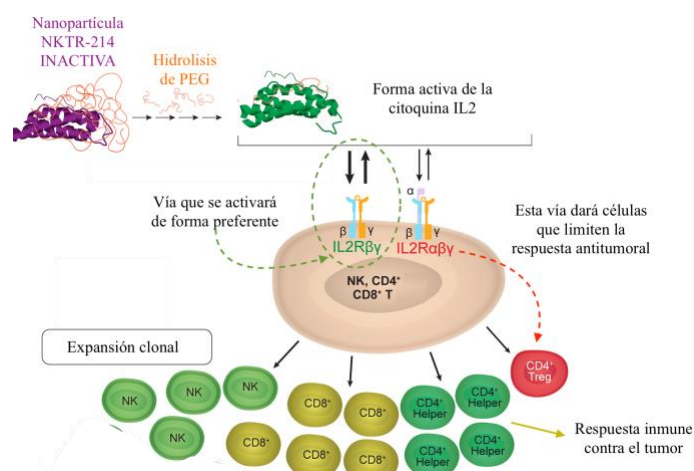


Figura 10: Diagrama del mecanismo de acción de sistema NKTR-214, adaptada con permiso de Charych D. H. et al [72].

Por último, aunque los virus oncolíticos son una terapia prometedora contra el cáncer, su retención por parte del tumor es baja y existen dificultades para su administración sistémica (Figura 11) . No obstante, en la Tabla 10 se pueden encontrar diferentes estrategias en las que se está trabajando para vehiculizar estos virus [74].

Tabla 10: Principales ensayos clínicos hasta la fecha con sistemas de vehiculización de oncovirus.

VIRUS	POLIMERO	TARGETING	RESULTADOS
Ad-GFP	pHPMA-co-oligolisina	Pasiva	Aumento en la transducción en células que carecen de CAR
RdB-KOX	DA3	Pasiva	Apoptosis mejorada, proliferación y angiogénesis reducidas y producción viral aumentada
dAd-GFP	PPE	Pasiva + Activa Internalización selectiva en células EGFR (+)	Retención de sangre prolongada, mayor acumulación tumoral y potente efecto terapéutico en tumores de pulmón
Ad-ΔE1-GFP	Quitosano-PEG-ácido fólico	Pasiva + Activa Unión a receptores de ácido fólico	Transducción mejorada y regresión tumoral en tumores positivos para ácido fólico
RdB-KOX	PEG-b-PHF	Pasiva	Menor toxicidad hepática y sin inducción de respuesta inmune, y mayor eficacia antitumoral

pHPMA: Poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide). **DA3:** bile acid-conjugated poly(ethyleneimine). **PPE:** epidermal growth factor receptor (EGFR)-specific therapeutic antibody (ErbB)-conjugated and PEGylated poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer. **PEG-b-PHF:** methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(L-histidine-co-L-phenylalanine). Adaptada con permiso de Thambi, T. et al [74].

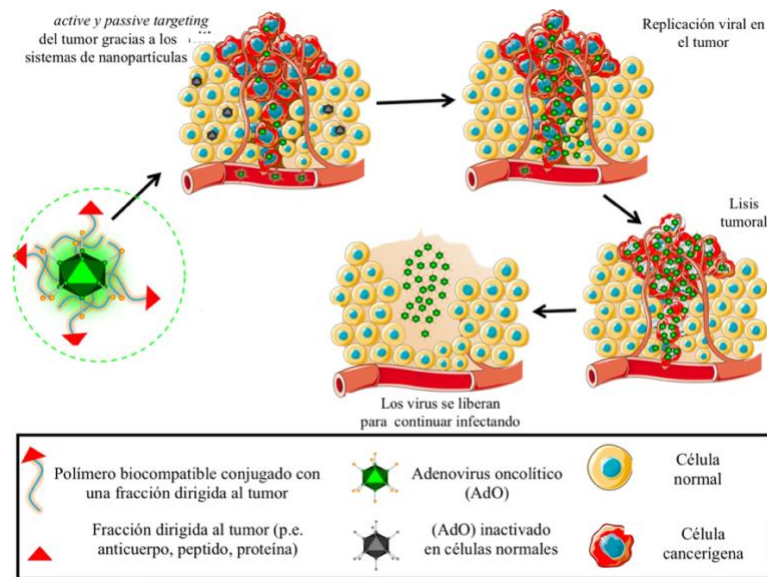


Figura 11: Mecanismo de acción de una nanopartícula con oncovirus. El *direccionamiento* del sistema permite un mejor reconocimiento y captación por parte de la célula diana tumoral. Adaptada con permiso de Thambi, T. et al [74].

6. CONCLUSIONES.

La herramienta de la inmunooncología se erige como un pilar fundamental dentro de la estructura del tratamiento contra el cáncer, al cambiar profundamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, a pesar de la rapidez con la que se ha avanzado en este campo, estas terapias siguen mostrando inconvenientes y ciertos problemas de toxicidad.

Aunque aún queda mucho por investigar, la posibilidad de incorporar los nuevos sistemas de transporte selectivo a estas inmunoterapias, permite tratamientos con mejores perfiles de seguridad y eficacia. Por tanto, los nanotransportadores pueden ayudar a mejorar el repertorio de tratamientos disponibles y abren puertas para el desarrollo de nuevos.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Tarver, T. (2012). Cancer facts & figures 2012. American cancer society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2012/cancer-facts-and-figures-2012.pdf>
3. Dyba, T., Randi, G., Bray, F., Martos, C., Giusti, F., Nicholson, N., Gavin, A., Flego, M., Neamtiu, L., Dimitrova, N., Negrão Carvalho, R., Ferlay, J., & Bettio, M. (2021). The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*, 157, 308–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
4. Thariat, J., Hannoun-Levi, J. M., Sun Myint, A., Vuong, T., & Gérard, J. P. (2012). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(1), 52–60. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>
5. Thariat, J., Hannoun-Levi, J. M., Sun Myint, A., Vuong, T., & Gérard, J. P. (2012). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(1), 52–60. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>
6. Czajka, M. L., & Pfeifer, C. (2022). NCBI - Breast Cancer Surgery. *National Library of Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
7. Kim, J. (2012). Pelvic Exenteration: Surgical Approaches. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 28(6), 286. <https://doi.org/10.3393/jksc.2012.28.6.286>
8. Chabner, B. A., & Roberts, T. G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 65–72. <https://doi.org/10.1038/nrc1529>
9. Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
10. Chatterjee, N., & Bivona, T. G. (2019). Polytherapy and Targeted Cancer Drug Resistance. *Trends in Cancer*, 5(3), 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.003>

11. Cervantes, A. (2018). Resistencia a la quimioterapia: mecanismos y vías de modulación. *Investigación sobre el cáncer en España: de la Biología Molecular a la clínica*, 93-99. Disponible en: <http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136676.pdf>
12. Tahmasebi, S., Elahi, R., & Esmaeilzadeh, A. (2019). Solid Tumors Challenges and New Insights of CAR T Cell Engineering. *Stem Cell Reviews and Reports*, 15(5), 619–636. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09901-7>
13. Galmarini, C. M., & Galmarini, F. C. (2003). Multidrug resistance in cancer therapy: role of the microenvironment. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, 4(12), 1416–1421.
14. Sun, Y. (2016). Tumor microenvironment and cancer therapy resistance. *Cancer Letters*, 380(1), 205–215. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.044>
15. Minchinton, A. I., & Tannock, I. F. (2006). Drug penetration in solid tumours. *Nature Reviews Cancer*, 6(8), 583–592. <https://doi.org/10.1038/nrc1893>
16. Bedard, P. L., Hyman, D. M., Davids, M. S., & Siu, L. L. (2020). Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet*, 395(10229), 1078–1088. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30164-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30164-1)
17. Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*, 834, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
18. Zhao, Y. (2016). Clinical Anticancer Drugs for Cancer Treatment. *Nanomaterial-Based Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy*, 7–13. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3299-8_2
19. Barquín-García, A., Molina-Cerrillo, J., Garrido, P., Garcia-Palos, D., Carrato, A., & Alonso-Gordoa, T. (2019). New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *European Journal of Internal Medicine*, 66, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
20. Dobosz, P., & Dzieciatkowski, T. (2019). The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02965>
21. Esfahani, K., Roudaia, L., Buhlaiga, N., del Rincon, S., Papneja, N., & Miller, W. (2020). A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future. *Current Oncology*, 27(12), 87–97. <https://doi.org/10.3747/co.27.5223>
22. Carter, B. W., Bhosale, P. R., & Yang, W. T. (2018). Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer*, 124(14), 2906–2922. <https://doi.org/10.1002/cncr.31349>

23. Barquín-García, A., Molina-Cerrillo, J., Garrido, P., Garcia-Palos, D., Carrato, A., & Alonso-Gordoa, T. (2019). New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *European Journal of Internal Medicine*, *66*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
24. Bedard, P. L., Hyman, D. M., Davids, M. S., & Siu, L. L. (2020). Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet*, *395*(10229), 1078–1088. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30164-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30164-1)
25. Berraondo, P., Sanmamed, M. F., Ochoa, M. C., Etxeberria, I., Aznar, M. A., Pérez-Gracia, J. L., Rodríguez-Ruiz, M. E., Ponz-Sarvisé, M., Castañón, E., & Melero, I. (2018). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*, *120*(1), 6–15. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>
26. Holstein, S. A., & McCarthy, P. L. (2017). Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*, *77*(5), 505–520. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0689-1>
27. Lacy, M. Q. (2011). New Immunomodulatory Drugs in Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *6*(2), 120–125. <https://doi.org/10.1007/s11899-011-0077-y>
28. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., Munshi, N., Anaissie, E., Wilson, C., Dhodapkar, M., Zeldis, J., Siegel, D., Crowley, J., & Barlogie, B. (1999). Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, *341*(21), 1565–1571. <https://doi.org/10.1056/nejm199911183412102>
29. Urošević, M., & Dummer, R. (2004). Role of Imiquimod in Skin Cancer Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, *5*(6), 453–458. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405060-00010>
30. Huang, P. W., & Chang, J. W. C. (2019). Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel prize. *Biomedical Journal*, *42*(5), 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.09.002>
31. Ledford, H., Else, H., & Warren, M. (2018). Cancer immunologists scoop medicine Nobel prize. *Nature*, *562*(7725), 20–21. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-06751-0>
32. Kennedy, L. B., & Salama, A. K. S. (2020). A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *70*(2), 86–104. <https://doi.org/10.3322/caac.21596>
33. Heinzerling, L., de Toni, E., Schett, G., Hundorfean, G., & Zimmer, L. (2019). Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0119>

34. Li, Z., Song, W., Rubinstein, M., & Liu, D. (2018). Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *Journal of Hematology & Oncology*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0684-3>
35. Depil, S., Duchateau, P., Grupp, S. A., Mufti, G., & Poirot, L. (2020). ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, *19*(3), 185–199. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0051-2>
36. Hong, M., Clubb, J. D., & Chen, Y. Y. (2020). Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. *Cancer Cell*, *38*(4), 473–488. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.07.005>
37. Briones-Mejide J. (2019). Chimeric antigen-receptor (CAR) T cells: The revolution of the cell and personalized therapy for cancer. Linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T): la revolución de la terapia celular y personalizada para el cáncer. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, *43*(6), 173–174. <https://doi.org/10.7399/fh.11312>
38. Frey, N., & Porter, D. (2019). Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *25*(4), e123-e127. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756>
39. *Células T con CAR: manipulación de células inmunitarias para tratar el cáncer.* (2017) Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/celulas-t-y-car>
40. Feola, S., Russo, S., Ylösmäki, E., & Cerullo, V. (2022). Oncolytic ImmunoViroTherapy: A long history of crosstalk between viruses and immune system for cancer treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, *236*, 108103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108103>
41. Raja, J., Ludwig, J. M., Gettinger, S. N., Schalper, K. A., & Kim, H. S. (2018). Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *6*(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0458-z>
42. *Vacunas e inmunización: ¿Qué es la vacunación?* (2021). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
43. Sahin, U., & Türeci, Z. (2018). Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science*, *359*(6382), 1355–1360. <https://doi.org/10.1126/science.aar7112>
44. Bilusic, M., & Madan, R. A. (2012). Therapeutic Cancer Vaccines. *American Journal of Therapeutics*, *19*(6), e172-e181. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3182068cdb>

45. Schlom, J., Hodge, J. W., Palena, C., Tsang, K. Y., Jochems, C., Greiner, J. W., Farsaci, B., Madan, R. A., Heery, C. R., & Gulley, J. L. (2014). Therapeutic Cancer Vaccines. *Advances in Cancer Research*, 67–124. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800249-0.00002-0>
46. Tejada Valdez, D. R., & Llanos Méndez, A. (2012). *Inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de próstata*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía Avda. Luis Montoto,89. 4ª planta 4107 Sevilla – Spain. https://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA_2011-2-2_Inmunoterapia_CaProstata.pdf
47. Saxena, M., van der Burg, S. H., Melief, C. J. M., & Bhardwaj, N. (2021). Therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Cancer*, 21(6), 360–378. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>
48. Liu, J., Fu, M., Wang, M., Wan, D., Wei, Y., & Wei, X. (2022). Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x>
49. Morse, M. A., Gwin, W. R., & Mitchell, D. A. (2021). Vaccine Therapies for Cancer: Then and Now. *Targeted Oncology*, 16(2), 121–152. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00788-w>
50. Buss, N. A., Henderson, S. J., McFarlane, M., Shenton, J. M., & de Haan, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(5), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>
51. Ackerman, R. S., Muncey, A. R., Aldawoodi, N. N., Kotha, R., & Getting, R. E. G. (2022). Cancer Immunotherapies: What the Perioperative Physician Needs to Know. *Current Oncology Reports*, 24(4), 399–414. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01202-6>
52. Scott, S. D. (1998). Rituximab: A New Therapeutic Monoclonal Antibody for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Practice*, 6(3), 195–197. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.1998.006003195.x>
53. Chau, C. H., Steeg, P. S., & Figg, W. D. (2019). Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet*, 394(10200), 793–804. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31774-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31774-x)
54. Tong, J. T. W., Harris, P. W. R., Brimble, M. A., & Kavianinia, I. (2021). An Insight into FDA Approved Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*, 26(19), 5847. <https://doi.org/10.3390/molecules26195847>
55. Scott, A. M., Wolchok, J. D., & Old, L. J. (2012). Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 278–287. <https://doi.org/10.1038/nrc3236>

56. Chacko, A. M., Hood, E. D., Zern, B. J., & Muzykantov, V. R. (2011). Targeted nanocarriers for imaging and therapy of vascular inflammation. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 16(3), 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2011.01.008>
57. Edis, Z., Wang, J., Waqas, M. K., Ijaz, M., & Ijaz, M. (2021). Nanocarriers-Mediated Drug Delivery Systems for Anticancer Agents: An Overview and Perspectives. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 16, 1313–1330. <https://doi.org/10.2147/ijn.s289443>
58. Feng, T., & Zhao, Y. (2016). Nanomaterial-Based Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy. *Nanomaterial-Based Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy*, 15–54. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3299-8_3
59. Dahiya, S., & Dahiya, R. (2021). Organic nanocarriers for targeted delivery of anticancer agents. *Advanced Drug Delivery Systems in the Management of Cancer*, 467–497. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85503-7.00010-9>
60. Greish, K. (2010). Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect for Anticancer Nanomedicine Drug Targeting. *Methods in Molecular Biology*, 25–37. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-609-2_3
61. Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 93, 52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
62. Duncan, R. (2006). Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 688–701. <https://doi.org/10.1038/nrc1958>
63. Feng, T., & Zhao, Y. (2016). Nanomaterial-Based Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy. *Nanomaterial-Based Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy*, 15–54. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3299-8_3
64. Edis, Z., Wang, J., Waqas, M. K., Ijaz, M., & Ijaz, M. (2021). Nanocarriers-Mediated Drug Delivery Systems for Anticancer Agents: An Overview and Perspectives. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 16, 1313–1330. <https://doi.org/10.2147/ijn.s289443>
65. Mohanty, A., Uthaman, S., & Park, I. K. (2020). Utilization of Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles for Targeted Anti-Cancer Therapy. *Molecules*, 25(19), 4377. <https://doi.org/10.3390/molecules25194377>
66. Frank, L., Gazzi, R., de Andrade Mello, P., Buffon, A., Pohlmann, A., & Guterres, S. (2019). Imiquimod-loaded nanocapsules improve cytotoxicity in cervical cancer cell line. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 136, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.01.001>

67. Zhang, L., Wu, S., Qin, Y., Fan, F., Zhang, Z., Huang, C., Ji, W., Lu, L., Wang, C., Sun, H., Leng, X., Kong, D., & Zhu, D. (2019). Targeted Codelivery of an Antigen and Dual Agonists by Hybrid Nanoparticles for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Nano Letters*, *19*(7), 4237–4249. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00030>
68. Wang, C., Ye, Y., Hochu, G. M., Sadeghifar, H., & Gu, Z. (2016). Enhanced Cancer Immunotherapy by Microneedle Patch-Assisted Delivery of Anti-PD1 Antibody. *Nano Letters*, *16*(4), 2334–2340. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b05030>
69. Ma, L., Dichwalkar, T., Chang, J. Y. H., Cossette, B., Garafola, D., Zhang, A. Q., Fichter, M., Wang, C., Liang, S., Silva, M., Kumari, S., Mehta, N. K., Abraham, W., Thai, N., Li, N., Wittrup, K. D., & Irvine, D. J. (2019). Enhanced CAR–T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor. *Science*, *365*(6449), 162–168. <https://doi.org/10.1126/science.aav8692>
70. Irvine, D. J., & Dane, E. L. (2020). Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine. *Nature Reviews Immunology*, *20*(5), 321–334. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0269-6>
71. *Targeting the lymph nodes with Elicio's amphiphile technology.* (2022). [Ilustración]. <https://www.nature.com/articles/d43747-020-00917-4>
72. Charych, D. H., Hoch, U., Langowski, J. L., Lee, S. R., Addepalli, M. K., Kirk, P. B., Sheng, D., Liu, X., Sims, P. W., VanderVeen, L. A., Ali, C. F., Chang, T. K., Konakova, M., Pena, R. L., Kanhere, R. S., Kirksey, Y. M., Ji, C., Wang, Y., Huang, J., . . . Doberstein, S. K. (2016). NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models. *Clinical Cancer Research*, *22*(3), 680–690. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1631>
73. Bentebibel, S. E., Hurwitz, M. E., Bernatchez, C., Haymaker, C., Hudgens, C. W., Kluger, H. M., Tetzlaff, M. T., Tagliaferri, M. A., Zalevsky, J., Hoch, U., Fanton, C., Aung, S., Hwu, P., Curti, B. D., Tannir, N. M., Sznol, M., & Diab, A. (2019). A First-in-Human Study and Biomarker Analysis of NKTR-214, a Novel IL2R β -Biased Cytokine, in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Cancer Discovery*, *9*(6), 711–721. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1495>
74. Thambi, T., Hong, J., Yoon, A. R., & Yun, C. O. (2022). Challenges and progress toward tumor-targeted therapy by systemic delivery of polymer-complexed oncolytic adenoviruses. *Cancer Gene Therapy*. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00469-y>