

Nanopartículas empleadas para el tratamiento del cáncer.

Cristian Antonio Cabello Arango y Julia García Flores.

E-mail Cristian Antonio Cabello Arango: cricabara@alum.us.es

E-mail Julia García Flores: julgarflo@alum.us.es

Resumen.

El cáncer es una de las enfermedades más comunes hoy en día. Por ello, muchas investigaciones médicas buscan elaborar tratamientos que permitan eliminar las células cancerígenas sin dañar las células sanas adyacentes.

En este estudio presentaremos las terapias actuales que hacen frente al cáncer, prestando una especial atención a las terapias avanzadas, en concreto, la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, comunmente conocida como terapia de células CAR-T. A partir de este tratamiento, enfocaremos una nueva alternativa que utiliza nanopartículas poliméricas como medio de transporte hasta las células que puedan presentar una respuesta inmune en el organismo ante la enfermedad. Así mismo, realizaremos un análisis de la normativa nacional que rige este tipo de inmunoterapia y los principios bioéticos que deben cumplir.

Palabras clave: células CAR-T, cáncer, inmunoterapia, terapias avanzadas, receptor de antígenos quiméricos.

Abstract.

Cancer is one of the most common diseases today. For this reason, many medical investigations seek to develop treatments that allow cancer cells to be eliminated without damaging adjacent healthy cells.

In this study we will present the current therapies that face cancer, paying special attention to advanced therapies, specifically, chimeric antigen receptor T-cell therapy, commonly known as CAR-T cell therapy. Based on this treatment, we will focus on a new alternative that uses polymeric nanoparticles as a means of transport to the cells that can present an immune response in the body to the disease. Likewise, we will carry out an analysis of the national regulations that govern this type of immunotherapy and the bioethical principles that must be met.

Keywords: CAR-T cells, cancer, immunotherapy, advanced therapies, chimeric antigen receptor T cell therapy.

1. Nanopartículas, cáncer y tratamientos.

Tal y como se ha definido en clase, las nanopartículas son partículas microscópicas con una dimensión menor a la de 100 nanómetros (el equivalente a un millar de átomos) [1]. Estas partículas están comenzando a ser muy importantes técnicamente para el tratamiento del cáncer y para ello, deben cumplir los siguientes requisitos para poder ser empleadas [2]:

- **Circulación prolongada:** las nanopartículas deben permanecer mucho el tiempo suficiente en la sangre para llegar al tumor antes de ser eliminadas.
- **Dirigidas al tumor:** las nanopartículas “reconocen” a las células cancerosas a través de unas moléculas específicas que se unen a una proteína, abundante en la superficie de las células tumorales. El “gran tamaño” de las nanopartículas, 50-100 nanómetros, impide que entre en los capilares de tejidos sanos.
- **Entrega controlada del medicamento:** deben estar “programadas” para liberar su carga dentro las células cancerosas y a una velocidad adecuada.

El gran reto de esta técnica es dar con la combinación adecuada de estas tres propiedades. Por ejemplo, aumentar el tamaño de las nanopartículas dificulta que afecten a los tejidos sanos, pero llega un tamaño en el que son demasiado grandes para poder atacar a las células cancerosas o para evitar a las defensas del cuerpo humano.

1.1 El cáncer. Tratamientos actuales:

Según la Biblioteca Nacional de Medicina, el cáncer es el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo provocando células cancerígenas que dan lugar a tumores o nódulos [3].

Actualmente, se detectan más de 18 millones de casos al año en España, cifra que se irá viendo aumentada en el paso de los años [4].

Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en España son los de colon y recto, mama, pulmón y próstata.

Actualmente, los tratamientos más comunes para poder combatir al cáncer son: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, aunque también hay otro tipo de terapias menos conocidas, como son la terapia dirigida, la inmunoterapia y la terapia láser entre otras [5].

- **La cirugía:** esta terapia consiste en una operación en la que el cirujano extrae el tumor y permite aliviar los efectos secundarios causados, permitiendo eliminarlo en el tumor con una cirugía si se encuentra en la zona de algún órgano que no modifique el funcionamiento de este. La principal

desventaja es que muchas veces el tumor suele encontrarse en ubicaciones que no permiten la cirugía. Si se lleva a cabo la operación pueden encontrarse algunas complicaciones como el dolor en la zona de la operación, así como infecciones en dicha zona o reacciones a los medicamentos proporcionados para la anestesia, daño a tejidos cercanos y sangrado.

- **La quimioterapia:** son fármacos que se utilizan para eliminar las células cancerígenas de una manera rápida y eficaz. Sin embargo, debido a que estos medicamentos circulan por todo el cuerpo, pueden afectar a las células sanas y normales que también crecen rápidamente. Por lo que los efectos secundarios de esta terapia se basan principalmente en el daño ocasionado a las células sanas. Las células normales que son más propensas a ser afectadas por la quimioterapia son: células que producen sangre en la médula ósea, folículos pilosos (raíces del pelo), células en la boca, tracto digestivo y órganos del sistema reproductor. Algunos medicamentos de quimioterapia pueden dañar las células del corazón, los riñones, la vejiga, los pulmones y el sistema nervioso, y, a veces, se pueden tomar medicamentos junto con la quimioterapia para ayudar a proteger a las células normales del cuerpo.
- **La radioterapia:** este tipo de terapia utiliza semillas radiactivas o rayos X que crecen en la zona en la que se encuentra el tumor y eliminan las células cancerígenas. Esta terapia es la más perjudicial para las células sanas cercanas a las cancerígenas. La radiación no solo destruye o hace lento el crecimiento de las células cancerosas, sino que también puede afectar las células sanas adyacentes. El daño a las células sanas puede causar algunos efectos secundarios como la caída del pelo, cambios en la piel, cambios urinarios y de vejiga, entre otros.
- **La terapia dirigida:** en estos tipos de tratamientos se utilizan fármacos para evitar que el cáncer crezca y se propague al igual que la quimioterapia. Los efectos secundarios que pueden aparecer dependen del tipo de terapia dirigida que haya recibido y de cómo reacciona su cuerpo al tratamiento. Los más comunes son la diarrea y problemas en el hígado. Una de las ventajas a resaltar es que al poder dirigir los fármacos se elimina el hecho de poder dañar células sanas adyacentes casi al completo. La dificultad aparece en el diseño de los medicamentos para que sean lo más específicos posibles y se dirijan de manera correcta a las células cancerígenas.
- **La hipertermia:** utiliza calor a través de una máquina o una sonda para eliminar las células cancerígenas sin dañar las células normales. La terapia de hipertermia mejora la eficacia de otros

tratamientos, como la quimioterapia o la radioterapia, el principal problema que aparece en esta terapia es que se necesita equipo y experiencia especializada por lo que no hay muchos hospitales que puedan administrar este tratamiento. Tampoco está claro si prolonga la vida de las personas. La mayor parte del tejido sano no se daña durante la terapia de hipertermia si la temperatura se mantiene a menos de 111°F (alrededor de 43 °C). Pero como los tejidos del cuerpo son diferentes, en algunas partes la temperatura tal vez suba más, por ello, se podrían producir quemaduras, llagas, malestar o dolor, pero, es importante recalcar que la mayoría de estos efectos secundarios se van después del tratamiento.

- **La terapia láser:** este tipo de terapia utiliza un haz de luz muy estrecho que dirige la luz a las células cancerígenas. Este tratamiento dispone de tres tipos de láser: Láser de dióxido de carbono (CO₂), Láser de argón, Láser de Nd-YAG (haz de luz que tiene un cristal (granate) con metales (itrio y aluminio con neodimio)). Por lo general, la terapia con láser no requiere hospitalización. Esta terapia se suele combinar con la cirugía para que así la cicatrización sea más rápida y sea menos probable que tenga una infección. El principal problema es que la terapia con láser es muy costosa y requiere el uso de equipo y personal especializado.
- **La criocirugía:** este tratamiento contra el cáncer utiliza gas frío para congelar y eliminar las células precancerígenas, al contrario que la hipertermia en la que se utiliza calor. Los principales beneficios de esta terapia son que no requiere hospitalización ya que es un tratamiento local que no necesita anestesia total al introducir una criosonda que llega hasta la zona del tumor evitando dolor y sangrado. El principal problema aparece debido a que esta terapia solo se usa para tratar los tumores que es posible observar en las pruebas con imágenes y produce algunos efectos secundarios como daño en los conductos biliares, obstrucción de la orina o caída de cabello, entre otros.
- **La inmunoterapia:** la inmunoterapia es un tipo de tratamiento para el cáncer que depende de la capacidad del cuerpo para combatir infecciones (sistema inmunitario). Esta terapia utiliza sustancias producidas en un laboratorio para ayudar al sistema inmunitario a trabajar más duro o de manera más enfocada para combatir el cáncer. Esto ayuda a su cuerpo a deshacerse de las células cancerígenas. Será en la que nos vamos a centrar dentro de las terapias avanzadas. Dependiendo del tipo de tratamiento, la inmunoterapia ataca directamente al cáncer, retrasa su difusión a otras partes del cuerpo o activa al sistema inmunitario para que destruya las

células cancerígenas más fácilmente. Sin embargo, a veces, la inmunoterapia hace que el sistema inmunitario ataque las células sanas, lo que puede provocar efectos secundarios como reacciones en la piel, náuseas, fatiga, dificultad para respirar, dolores de cabeza, diarrea, o cambios hormonales.

- **Las terapias avanzadas:** Las terapias avanzadas son medicamentos altamente innovadores que se basan en el uso de genes, células o tejidos con un alto potencial para constituir tratamientos personalizados y nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que hasta el momento carecen de otros tratamientos eficaces. Este tipo de tratamientos es uno de los más esperanzadores en la lucha contra el cáncer pues comprenden tres grandes ámbitos de la medicina moderna: la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos. El principal inconveniente aparece debido a que este tipo de terapias carecen de investigaciones ya que requiere equipos especializados para sus estudios y estos son muy caros. Dentro de las terapias avanzadas y la inmunoterapia, prestaremos mayor atención al tratamiento del cáncer con células CAR-T.

2. Tratamiento en estudio. Terapia de células CAR-T.

2.1 Definición:

La terapia avanzada de células CAR-T es una manera de transformar los linfocitos T para que codifiquen secuencias CAR y luchen contra el cáncer [6]. Por eso, para poder explicar esta terapia hay que centrarse en las dos células que dan el nombre a la terapia:

Por un lado, están los linfocitos T, que son un tipo de glóbulos blancos muy importantes en el sistema inmunitario formados a partir de células madre. Su principal propósito es la identificación y la eliminación de patógenos invasores y células infectadas.

En esta terapia, los linfocitos T se obtienen del propio paciente por vía intravenosa con una técnica llamada leucoféresis y son modificados en un laboratorio para codificar secuencias CAR en un proceso que puede tardar entre 10 y 15 días.

Por otro lado, las secuencias CAR son receptores de antígenos quiméricos. Es decir, son receptores diseñados para generar especificidad definida a una célula concreta que responda a un estímulo y produzcan algún cambio como aumentar la respuesta inmunitaria de dicha célula diana.

En esta terapia, las células CAR dirigen su acción a un receptor de membrana expresado por los linfocitos B presente solamente en los tumores de células B, y no en ningún tejido normal que no sean las células B, llamado

CD19 (ver Figura 1) que actúa como célula diana a la que se dirige la respuesta inmunitaria

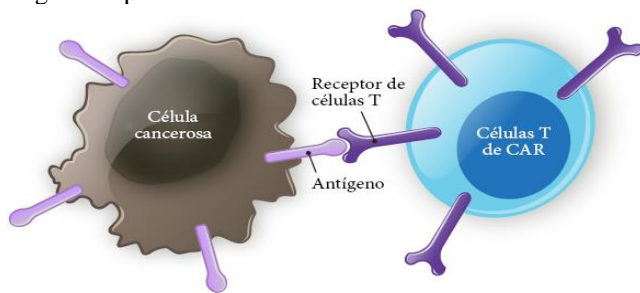


Figura 1: linfocito T modificado en contacto con el antígeno CD19 de la célula cancerosa.

2.2 Funcionamiento:

Los linfocitos T se modifican en el laboratorio para secuenciar receptores de antígeno quimérico CAR.

La estructura de CAR está formada por:

- El dominio extracelular que contiene el antígeno quimérico que entra en contacto con el antígeno CD19 de la célula tumoral.
- El dominio intracelular produce la activación de la señal y amplificación de las células CAR-T.

Las células CAR-T se inyectan en el torrente sanguíneo, luego, abandonan la circulación y se dirigen hacia el tumor, donde identifican al receptor CD19 presente en la membrana de las células tumorales (ver Figura 2). Esto lleva, a su vez, a dos efectos finales, la proliferación de células CAR-T y la liberación de antígenos tumorales [7].

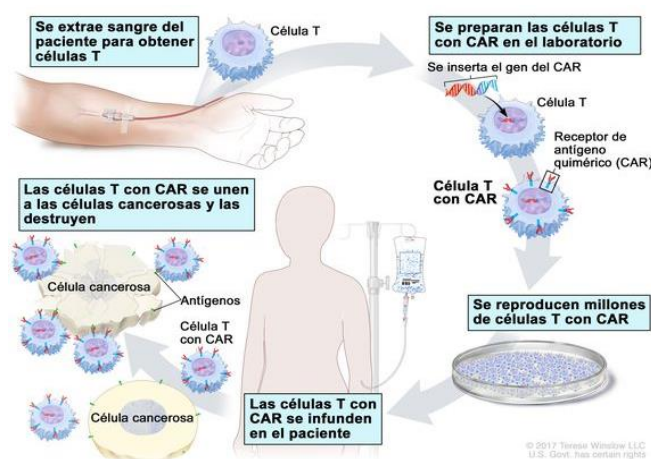


Figura 2: funcionamiento de la terapia con células CAR-T.

Por una parte, la proliferación de células CAR-T permite el aumento y el crecimiento de millones de linfocitos T ya modificados con los receptores CAR. Esto permite que haya un mayor número de células en busca de las células cancerígenas.

Por otra parte, la liberación de antígenos tumorales consiste en el aumento de moléculas que producen una respuesta

inmunitaria contra las células cancerosas. Es decir, aumentar la respuesta que el organismo proporciona contra células extrañas.

Según algunos artículos, las terapias CAR-T han sido de los tratamientos más prometedores contra los tumores de células B, de célula grande, leucemia linfocítica aguda y ciertos subtipos de linfoma no Hodgkin [8][9]. Sin embargo, esta terapia requiere un equipo técnico especializado disponible en muy pocos hospitales del mundo, de hecho, España no dispone de ningún tipo de laboratorio en el que se pueda realizar la leucoféresis, es decir, la adición de secuencias CAR a las células T, por ahora, solamente se realiza en Estados Unidos, lo que eleva bastante el costo de este tratamiento. Por ello, cuando se detecta la enfermedad, se intenta tratar al paciente con otro tipo de terapias con menor costo pero con mayores efectos secundarios. En este caso, la terapia de células CAR-T suele ser empleada en algunos pacientes cuando la quimioterapia falla, presentando un porcentaje de supervivencia del 42%. Sin embargo, si se realiza este tratamiento en primera línea aparece una supervivencia global del 91% [10], consiguiendo así resultados impresionantes para conseguir eliminar el cáncer.

2.3 Efectos adversos:

La respuesta inmunitaria de este tratamiento puede provocar una serie de efectos secundarios sobre el paciente como pueden ser:

El síndrome de liberación de citocinas es una complicación muy frecuente en este tipo de terapias basado en la producción de citocinas en grandes cantidades y su liberación en la sangre. Las citocinas son células proteicas muy importantes para el manejo y el funcionamiento del sistema inmunitario[6]. Una elevada cantidad de estas células pueden producir algunos síntomas leves como la fiebre, náuseas, dolor de cabeza, sarpullidos, latidos cardíacos rápidos, presión arterial baja y dificultad para respirar.

El síndrome de neurotoxicidad es una alteración del sistema nervioso central que produce graves problemas como confusión, trastorno del lenguaje o encefalopatías[11]. Los síntomas que describe este efecto adverso varían mucho en función del paciente, así como su gravedad. Dichos síntomas pueden ser: debilidad general, cambios en el pensamiento, alteraciones en el equilibrio, convulsiones, inflamaciones en el cerebro, confusión o incluso coma.

Todavía no hay un tratamiento específico para este síndrome, pero, se puede tratar con otros medicamentos u otro tipo de terapias.

2.4 Terapia utilizando Nanopartículas:

Realizando un pequeño repaso, para realizar la terapia de células CAR-T es necesario obtener los linfocitos T a partir de una extracción de sangre del paciente para añadir los

receptores CAR a estas células posteriormente en el laboratorio y se multipliquen.

Según un estudio realizado por un grupo de investigadores del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson en Seattle, Washington, es posible desarrollar nanopartículas biodegradables, infundidas en el cuerpo por vía intravenosa o por vía intraperitoneal, que permitan reprogramar células inmunitarias para reconocer y destruir células cancerosas, sin provocar daños en células sanas [12]. Estas nanopartículas son de tipo poliméricas para que puedan ser biodegradables y produzcan el menor impacto posible en el organismo al permitir el transporte de los receptores de antígenos quiméricos (CAR) hacia los linfocitos T [13].

La estructura de las nanopartículas están compuestas por portadores de genes ("Plasmid DNA"), microtúbulos ("MTAS-NLS peptide") y señales de localización nuclear ("Anti-CD3e Fab") que permiten dirigir ADN codificado con receptores CAR hacia los linfocitos T para que éstos puedan ser modificados y poder ir en busca de los receptores de células tumorales CD19 tal y como hemos comentado anteriormente.

Con esto se consigue eliminar todo el proceso de extracción de sangre, obtención de linfocitos T, adición de receptores CAR, reproducción de células CAR-T e infiltración de dichos receptores en el cuerpo, además, todo esto supone una gran reducción del tiempo del tratamiento.

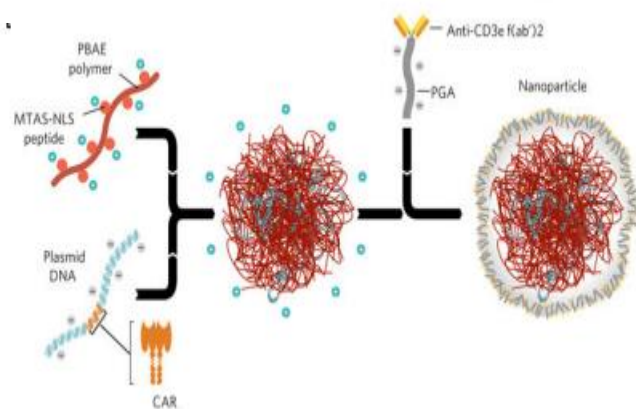


Figura 3: fabricación de la nanopartícula transportadora del receptor antígeno quimérico (CAR).



Figura 4: estructura del portador de genes ("Plasmid DNA").

Las ventajas de esta nueva terapia son:

- Estas nanopartículas de polímero son fáciles de fabricar en una forma estable, lo que simplifica el almacenamiento y reduce los costos.
- Las nanopartículas pueden introducir de manera eficiente los genes CAR dirigidos a los núcleos de las células T rápidamente.
- Los ensayos de esta terapia han producido resultados impresionantes en animales.
- Se pueden programar las nanopartículas para especificar el lugar al que van dirigidas y su función.

Las desventajas de esta nueva terapia son:

- Este método in vitro para generar grandes cantidades de células T específicas de tumores es demasiado elaborado para una aplicación generalizada que trate a pacientes con cáncer porque requiere una variedad de protocolos elaborados para que aísle, modifique genéticamente y expanda selectivamente las células redirigidas antes de volver a insertarlas al paciente.
- Implican un equipo dedicado y una experiencia técnica considerable, solo se pueden realizar en unos pocos centros especializados en todo el mundo. En otras palabras, no es accesible para todo el mundo.
- En la práctica, las nanopartículas dirigidas aún no distinguen tan bien entre células sanas y cancerosas.

3. Normativa.

Son muchas las leyes que rigen las terapias avanzadas en España, pero las más importantes son los siguientes decretos:

Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. [14]

Esta ley garantiza la libre circulación de medicamentos que tratan la terapia avanzada y el funcionamiento efectivo del mercado interior en el sector de la biotecnología.

Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. [15]

En este decreto se establece el procedimiento específico para las características de producción y aplicación de los medicamentos de terapia avanzada y las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

4. Ética

En este apartado planteamos el conjunto de principios bioéticos que deben seguir todas las novedades médicas en las que aparecen las terapias avanzadas [16]. Todos estos principios se definen en función de la frase: "respeto a la persona".

Autonomía: este principio señala la forma de actuar de cada persona, que debe ser de manera intencionada y comprensible sin perjudicación. En este ámbito, debe quedar claro que el paciente debe conocer cada detalle de la terapia avanzada, así como su funcionamiento y efectos adversos.

Beneficencia: la idea principal de este principio consiste en prevenir el daño del paciente, tanto físico, como psíquico y económico. En el caso de las terapias CAR-T, implican un equipo dedicado y una experiencia técnica considerable, por lo que solamente se pueden realizar en unos pocos centros especializados en todo el mundo, luego, no es accesible para todo el mundo, como ya hemos comentado anteriormente.

Justicia: este principio es uno de lo más importantes puesto que es muy relevante la distribución del acceso a igualitario para todos los pacientes. En otras palabras, cualquier tipo de tratamiento debe ser accesible para todo el mundo.

En este caso, aparecen una serie de debates debido a que normalmente, el precio del tratamiento de la terapia CAR-T cuesta más de 300.000€ y es de ámbito privado, por lo que supone que por desgracia hayan personas que no se lo pueden permitir debido a su elevado precio. Sin embargo, para solucionar este problema, está apareciendo tratamientos por menos de 90.000 € y de ámbito público, luego, esta alternativa parece cumplir este principio.

No maleficencia: la idea de este principio es similar al principio de beneficencia, la diferencia está en que la no maleficencia significa no causar ningún tipo de daño a los pacientes, es decir, que el tratamiento sea lo menor invasivo posible, y la beneficencia se basa en la prevención, la regulación y la seguridad del paciente antes del tratamiento, es decir, que el tratamiento proporcione el menor número de efectos adversos posible.

Reuniendo las características que reúne el tratamiento del cáncer con células CAR-T debemos aclarar que dicho tratamiento debe mejorar en los principios de justicia, para que el mayor número de personas posibles puedan acceder a este, y, no maleficencia y buscar alternativas para que los linfocitos no necesiten ser extraídos del cuerpo humano, como puede ser la innovación en el tratamiento con nanopartículas para dirigir los receptores quiméricos de antígenos a los linfocitos para poder transformarlos y así producir una respuesta inmunitaria contra las células cancerígenas. También es importante recalcar que es muy

necesaria la "autorregulación" de la nanotecnología, en las terapias avanzadas, con el deber de anteponerlas consideraciones éticas, sociales y morales a los criterios, y, por tanto, que en lugar de que los intereses pongan dichas terapias al servicio del bien común de la humanidad.

Conclusión

La teoría que presenta la innovadora terapia de células T con nanopartículas parece que puede ser uno de los tratamientos más relevantes ya que presenta muchas ventajas y pocas desventajas, sin embargo, aún no ha sido implementada en la práctica pues faltan muchas investigaciones que completen el tratamiento y pueda ser implementado en humanos cumpliendo la normativa que rige este tipo de terapia y todos los principios bioéticos que puedan permitir que el tratamiento del cáncer sea accesible para todo el mundo que lo necesite. También, sería muy importante conseguir abaratar los costes del tratamiento ya que, en los linfomas, se puede observar que el tratamiento más utilizado actualmente, la quimioterapia, no tiene la misma probabilidad de supervivencia que la terapia de células CAR-T que en primera línea presenta un 91% de efectividad lo cual indica un porcentaje muy esperanzador para todos aquellos paciente que tengan esta enfermedad.

Referencias

- [1] Solmeglas. (s.f.). *¿Qué son las Nanopartículas? Tipos y propiedades de estas partículas*. Obtenido de Solmeglas: <https://solmeglas.com/que-son-nanoparticulas-tipos/>
- [2] BBVA OpenMind. (s.f.). *BBVA OpenMind*. Obtenido de Nanopartículas: una gran promesa contra el cáncer: <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/investigacion/nanoparticulas-una-gran-promesa-contra-el-cancer/>
- [3] Biblioteca Nacional de Medicina (NIH). (s.f.). *Cáncer*. Obtenido de MedlinePlus: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001289.htm>
- [4] Sociedad Española de Oncología Médica. (2022). Las cifras del cáncer en España. *SEOM*, 1-38.
- [5] MedlinePlus. (s.f.). *National Institute of Health*. Obtenido de Tratamientos para el cáncer: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.html>
- [6] American Cancer Society. (s.f.). *Cancer.org*. Obtenido de Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html#referencias>
- [7] Cuenca, J. A., Schettino, M. G., Vera, K. E., & Tamariz, L. E. (2020). Terapia de células T con receptores de antígenos

quiméricos: revisión de la literatura. *Gaceta Médica de Oncología*, 17-25.

- [8] Briones-Meijide, J. (2019). Linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T): la revolución de la terapia celular y personalizada para el cáncer. *Farmacia Hospitalaria*, 173-174.
- [9] Roblero-Bartolón, G. V., & Ramón-Gallegos, E. (2015). Uso de nanopartículas (NP) en la terapia fotodinámica (photodynamic therapy [PDT]) contra el cáncer. *Gaceta Médica de México*, 85-98.
- [10] Moreno, S. (21 de Marzo de 2022). *La terapia CAR-T 'salta' a la primera línea en un ensayo sobre linfoma de alto riesgo*. Obtenido de El Mundo: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2022/03/21/62389f8be4d4d8006c8b45c1.html>
- [11] Suarez Montero, J. C., Caballero Gonzalez, A., Martín Aguilar, L., & Mancebo Cortés, J. (s.f.). Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 201-212.
- [12] T. Smith, T., B. Stephan, S., Moffett F., H., E. McKnight, L., Weighan, J., Reiman, D., . . . T. Stephan, M. (2017). In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nature Nanotechnology*, 813-820.
- [13] Nanotec. (s.f.). *¿Qué son las nanopartículas?* Obtenido de Nanotec: https://www.nanotec.es/que-son-las-nanopartículas/#Tipos_de_nanopartículas
- [14] Agencia Estatal. (2007). DOUE-L-2007-82262. *Boletín Oficial del Estado*, 121-137.
- [15] Agencia Estatal. (2014). BOE-A-2014-6277. *Boletín Oficial del Estado*, 45068-45078.
- [16] Siurana Aparisi, J. C. (2010). Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas*, 121-157.