

**INSTITUCIÓN DE LA  
EDUCACIÓN SUPERIOR DE SALUD  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE BAYAMO  
GRANMA  
EVENTO VIRTUAL  
EVENTO CIENTÍFICO “AMBIMED 2021”**

Línea7

Coordinador: Dr. Reynel Marrón González

Email: rmarron@nauta.cu

Modalidad: Revisiones Bibliográficas

**Nanomedicamentos y nanopartículas basadas en lípidos. Fundamentos de su aplicación en el cáncer**

Bárbara de la Caridad Addine Ramirez<sup>1</sup>, Mariela Hidalgo Fonseca<sup>2</sup>, Jorge Lino Rodriguez Rodriguez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Dra en medicina. Especialista de primer grado en MGI y de primer y segundo grado en Inmunología. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

<sup>2</sup> y <sup>3</sup> Lic Biología. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

Email: barbara.addine@nauta.cu

**Resumen**

Las radiaciones como agentes físicos y la quimioterapia empleadas en el tratamiento de las neoplasias, son potencialmente contaminantes medioambientales. Su falta de especificidad genera daño en todo el organismo. Una estrategia para modificar este hecho lo constituye el uso de nanopartículas liposomales. La presente revisión bibliográfica se realizó con el objetivo de describir el uso de nanopartículas basadas en lípidos en el tratamiento del cáncer. Se estudió el fundamento de los fármacos existentes que se encuentra en ensayos preclínicos y clínicos, su mecanismo de acción y sus principales ventajas frente a terapias convencionales. Los fármacos basados en Nanocarrier y en nanopartículas liposomales pueden aumentar las concentraciones de fármacos en los sitios de los tumores y disminuida en tejidos normales para lograr una mayor eficacia y toxicidad reducida en relación

con fármacos libres. Se pueden utilizar con los actuales compuestos quimioterapéuticos y la venidera oleada de agentes moleculares dirigidos, incluyendo terapias basadas en siRNA y son útiles en el tratamiento del cáncer.

**Palabras clave:** Liposomas, nanopartículas, nanocarriers, tumor de ovario.

## **Introducción**

En los últimos años se han desarrollado diversas aplicaciones utilizando estructuras como dendrímeros, nanoesferas, nanoporos y puntos cuánticos para diagnosticar y tratar diferentes tipos de enfermedades. El objetivo de la nanomedicina es "el control, la reparación y la mejora integral de todos los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular con dispositivos de ingeniería y nanoestructuras para lograr beneficios médicos". El uso de materiales a pequeña escala es una estrategia que disminuye el consumo de recursos y la devastación del planeta y contribuye a disminuir la contaminación.<sup>1</sup>

Los inicios de los estudios sobre nanotecnología datan del año 1959, cuando un físico norteamericano destacado compartió su idea de trabajar a dicha escala durante una conferencia titulada "Hay mucho espacio en el Fondo" aunque no fue hasta 1974 que fue acuñado el término y a finales de la década de los 90 del siglo XX se aprueba el primer fármaco basado en nanotecnologías. La nanomedicina agrupa 3 áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos o nanoterapia y la nanomedicina regenerativa.<sup>1,2</sup>

Las radiaciones como agentes físicos y la quimioterapia empleadas en el tratamiento de las neoplasias, son potencialmente contaminantes medioambientales. El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se basa en la interferencia de la proliferación celular para evitar la división celular descontrolada de las células cancerosas. Pero también se daña la división constante y regulada de las células normales. Un antineoplásico no discriminará entre una célula sana y una maligna, traduciéndose en efectos adversos muy severos durante el tratamiento. Sin duda alguna, la nanomedicina se vislumbra como una estrategia que supera muchos de los obstáculos que enfrentan las terapias convencionales.

Además, tradicionalmente, los agentes terapéuticos se administran sistemáticamente como agentes libres. Los agentes son susceptibles a la eliminación rápida y el metabolismo, que a su vez reduce la exposición de los tejidos neoplásicos en sí.<sup>1</sup>

Si bien está claro que los agentes citotóxicos que conforman el estándar de atención hoy en día, el uso de sistemas de administración de fármacos a nanoescala es una opción terapéutica que se levanta como una gran oportunidad.<sup>2</sup>

Los liposomas se pueden combinar con una gran variedad de nanomateriales. Su procesamiento por el sistema inmune por vías diferentes y presentación por y a células inmunes distintas a los antígenos proteicos, así como su liberación más lenta, convierten a las nanopartículas derivadas de liposomas o combinadas con liposomas o sus variantes en atractivas opciones terapéuticas. La protección frente a sistemas enzimáticos del plasma o el tubo digestivo que brindan los liposomas, protegen a las nanopartículas embebidas en su interior y cambian su biodisponibilidad.<sup>3,4</sup>

Los liposomas catiónicos han merecido considerable atención como portadores de materiales genéticos porque protegen la carga contra el ataque de nucleasas y mejoran la captación celular y la actividad. Los inmunoliposomas aumentan significativamente la eficacia de múltiples fármacos contra el cáncer.<sup>5,6</sup>

El uso cada vez más extendido de las nanopartículas y la especial aplicación de los liposomas en la medicina y farmacología y la frecuencia de las reacciones adversas de las terapias convencionales, motivaron la presente revisión bibliográfica que se realizó con el objetivo de describir el uso de nanopartículas basadas en lípidos en el tratamiento del cáncer.

## **Desarrollo**

El uso de sistemas de administración de fármacos a nanoescala (DDS), discutido a continuación, proporciona una opción viable para mantener o mejorar la eficacia tanto de las combinaciones tradicionales de quimioterapia como de los agentes dirigidos de próxima generación, al tiempo que minimiza

los perfiles de toxicidad de las terapias convencionales empleadas en el tratamiento del cáncer.

### **Entrega de Fármacos y DDS**

Tradicionalmente, los agentes terapéuticos se administran sistemáticamente como agentes libres. Los agentes son susceptibles a la eliminación rápida y el metabolismo, que a su vez reduce la exposición de los tejidos. Para eludir los problemas asociados con la farmacocinética y la toxicidad de algunos fármacos libres, se han estudiado varios enfoques de suministro de fármacos novedosos. DDS puede incorporar conjugación de fármacos, para transportar proteínas tales como albúmina; atrapamiento de fármaco, en pequeñas vesículas o construcciones poliméricas que se inyectan en el torrente sanguíneo; Y atrapamiento de fármaco, dentro de materiales poliméricos que se colocan en compartimentos corporales.<sup>7</sup>

Las plataformas de nanotecnología, dependientes del uso de lípidos, polímeros, proteínas o combinaciones de estos materiales para crear formulaciones híbridas, deben seleccionarse y diseñarse para la aplicación terapéutica particular que se está considerando. Debe considerarse la integración de los programas que desarrollan DDS con los desafíos terapéuticos (de tipo específico) del tratamiento del paciente.<sup>5,8</sup>

En general, un nanocarrier es una partícula microscópica, típicamente que oscila entre 1 y 200 nm, en diámetro que puede estar hecho de polímeros, proteínas o lípidos. Los nanocarriers pueden encapsular (liposomas y nanoshells), unirse covalentemente a (liposomas, construcciones poliméricas, proteínas de fusión, nanotubos de carbono, dendrímeros y micelas) o adsorberse a (liposomas, construcciones poliméricas y partículas coloidales) un conjunto de agentes clínicamente útiles. En particular, se ha demostrado el potencial terapéutico de estos sistemas de suministro usando nanocarriers diseñados para la formación de imágenes de diagnóstico (combinados con agentes radiactivos y de contraste), para suministro de fármacos terapéuticos y para suministro de fármacos de ácido nucleico (por ejemplo, ARNsi, ARNm y ADN de plásmido).<sup>8,9</sup>

Los nanocarriers bien diseñados protegerán a los agentes asociados del metabolismo o degradación prematuros, mejorarán la solubilidad, modificarán la farmacocinética de los agentes y la distribución de los tejidos (en comparación con los fármacos libres), y se pueden utilizar para definir productos combinados.<sup>3,9</sup>

Los nanocarriers pueden ser diseñados para la entrega ya sea pasiva o activa. La acumulación pasiva de estas formulaciones de fármacos se produce a través de un mecanismo ampliamente conocido como el efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR). En resumen, las formulaciones de fármaco nanoparticulado apropiadamente diseñadas se retienen en el compartimento de la sangre durante largos períodos de tiempo (> 24 h).<sup>10</sup>

Los vasos sanguíneos dentro de los tumores son a menudo permeables a las formulaciones de nanopartículas debido a que los nuevos vasos sanguíneos, que surgen en respuesta a factores angiogénicos, a menudo carecen de la estructura de la membrana basal asociada. Existen brechas entre las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y la falta de un sistema linfático funcional dentro de los tumores contribuye al proceso de acumulación debido a que la formulación nanoparticulada extravasada será retenida en el sitio.<sup>11</sup>

Debido al efecto EPR, las formulaciones de fármacos basadas en nanocarrier pueden administrar fármacos asociados de manera eficaz a tumores, siempre que las formulaciones se hayan diseñado para retener los fármacos bien después de la administración.<sup>11,12</sup>

Desde el punto de vista del diseño, las formulaciones más exitosas exhibirán vidas de circulación moderadamente largas porque lleva tiempo acumular partículas en el sitio de crecimiento del tumor. Si las formulaciones pierden el fármaco asociado rápidamente después de la administración, entonces las nanopartículas se acumularán todavía en el sitio del crecimiento del tumor, pero la acumulación del fármaco será deficiente. En el otro extremo, si las formulaciones de nanopartículas nunca liberan el fármaco asociado, entonces el nivel de acumulación del fármaco será grande, pero los efectos del fármaco pueden ser limitados a menos que haya una característica funcional que facilite la liberación o internalización del fármaco.<sup>11,12</sup>

El uso de DDS a nanoescala para proporcionar agentes citotóxicos ha sido razonablemente exitoso, con investigaciones hasta la fecha que demuestran la capacidad de nanocarriers para estabilizar el agente asociado, retrasar la absorción, restringir la distribución y la demora. El perfil metabólico del agente asociado también puede cambiar, y cuando todos estos efectos se combinan, es posible demostrar una actividad terapéutica mejorada, como se refleja en una ventana terapéutica más grande. Esto podría medirse como una disminución de la toxicidad sin pérdida de la potencia del fármaco, o como un aumento en la potencia del fármaco.<sup>13</sup>

Uno de los mejores ejemplos se refiere al uso de DDS para administrar la antraciclina doxorubicina. Este fármaco citotóxico altamente activo causa cardiomiopatía congestiva. Se ha demostrado que la encapsulación liposómica de doxorubicina altera la farmacocinética y la distribución del fármaco al tejido cardíaco, lo que disminuye el riesgo de cardiomiopatía. La formulación liposomal de doxorubicina (Doxil® / Caelyx®) modificada con superficie de polietilenglicol (pegilada) fue aprobada por la FDA de los Estados Unidos en 1995 para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado y recidivante. Aunque actualmente se utiliza sólo para la enfermedad recurrente, la combinación de carboplatino / Doxil (CD) fue superior en comparación con el tratamiento estándar de carboplatino / paclitaxel (CP).<sup>13,14,15</sup>

Otra formulación nanoparticulada, aprobada clínicamente, es el paclitaxel unido a la albúmina (nab) (nab-paclitaxel / Abraxane®). Esta formulación se desarrolló para mejorar la solubilidad y eficacia de paclitaxel y suprimir las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con las formulaciones de taxanos basadas en cremophor.

En enero de 2005, el nab-paclitaxel fue aprobado por la FDA para el uso después de fracaso de la terapia de combinación en el cáncer de mama metastásico o cuando la enfermedad recidivó dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante que contiene una antraciclina. En un ensayo clínico de fase II en pacientes con neoplasia de ovario refractaria, nab-paclitaxel fue bien tolerado y eficaz en monoterapia. en la actualidad, se están realizando ensayos

clínicos de fase i para determinar la seguridad y la eficacia del nab-paclitaxel en pacientes con enfermedad avanzada.<sup>15</sup>

Un ejemplo más reciente de DDS de nanoescala clínicamente aprobado es conjugado de anticuerpo Ttrastuzumab emtansina (Kadcyla® o T-DM1). T-DM1 se compone de dos moléculas de mertansina (también conocido como DM1) asociado con las cadenas pesadas de trastuzumab. DM1 es un derivado de la maytansina, un inhibidor mitótico de la familia de la ansamitocina. T-DM1 es un ejemplo de un conjugado anticuerpo-fármaco que combina las propiedades de ambos anticuerpos y fármacos citotóxicos dirigiendo el fármaco directamente al antígeno que expresa las células tumorales.<sup>16,17</sup>

### **DDS basado en lípidos**

Las formulaciones DDS de nanopartículas basadas en lípidos (LNP) son adecuadas para el desarrollo clínico, en parte debido a la vasta experiencia en el desarrollo de formulaciones simples y complejas de LNP para ensayos clínicos, así como al desarrollo exitoso de productos comerciales como Doxil, MyoCet®, Marqibo®, y así sucesivamente. En general, las tecnologías y formulaciones liposómicas están bien establecidas y versátiles. Las LNPs son altamente personalizables a través de la modificación en la química de los lípidos y el acoplamiento de ligandos de orientación activos asociados a la superficie, y pueden prepararse en una gama de tamaños de partícula medios bien definidos. Además, se ha demostrado recientemente que las formulaciones de LNP son adecuadas para el desarrollo de productos de combinación<sup>3,18</sup>.

Al igual que con la mayoría de otros DDS, la estabilidad de la formulación a largo plazo, idealmente no menos de 2 años de vida útil, sigue siendo un reto con DDS basado en lípidos. La estabilidad de la formulación de LNP se aborda en un caso de producto por producto. Para lograr una estabilidad a largo plazo adecuada, debe congelarse alguna formulación y esto no es ideal. Algunos productos han sido liofilizados; Sin embargo, incluso en presencia de azúcares crioprotectores, la liofilización da lugar a menudo a cambios indeseables que pueden comprometer la actividad biológica de la formulación.<sup>5,19</sup>

Los DDS liposómicos están compuestos de una partícula sintética, esférica, tubular u ovoide (30 nm-5 µm) con una o más bicapas lipídicas que rodean un núcleo acuoso. La naturaleza bicapa de los liposomas los convierte en un sistema de suministro atractivo tanto para sustancias hidrofílicas como hidrófobas.<sup>20</sup> Las moléculas hidrófilas pueden ser encapsuladas en los compartimentos acuosos dentro del núcleo de la estructura o entre los canales que separan las estructuras multicapa. Las moléculas hidrófobas pueden asociarse dentro de las bicapas fosfolipídicas mismas. Portadores liposomales han sido aprobados para su uso como DDS para agentes anticancerosos, agentes antimicrobianos y agentes anti-inflamatorios.<sup>21</sup>

Las formulaciones liposomales se están volviendo más comunes para el tratamiento del cáncer, incluyendo el ejemplo de Doxil anteriormente mencionado, otras incluyen danorubicina liposomal (DaunoXome®) y doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet), ambas aprobadas en Europa y Canadá para su uso en cáncer de mama metastásico en combinación con Ciclofosfamida. Liposomal Cytarabine (DepoCyt®) está aprobado para el tratamiento de meningitis neoplásicas y, más recientemente, la vincristina liposómica (Marqibo) ha sido aprobada para su uso en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y melanoma. Además de estos fármacos aprobados, más de 20 otras formulaciones liposomales se están sometiendo a la investigación clínica<sup>20,21</sup>.

Las formulaciones de primera generación que utilizan liposomas, denominadas liposomas convencionales, simplemente atrapan agentes citotóxicos. Una formulación de primera generación de la doxorubicina liposómica (Myocet) está aprobada en Europa para tratar el cáncer de mama metastásico. Fase II estudios clínicos se han completado en pacientes con cáncer de endometrio<sup>22</sup> y se prevé que los estudios se completarán en pacientes con cáncer de ovario en un futuro próximo. La eliminación de los liposomas después de la administración se consideró una limitación de la tecnología LNP, pero la eliminación del plasma depende de la composición lipídica y de la naturaleza del fármaco asociado. Se ha demostrado que la modificación de la superficie con restos como el ácido siálico y los gangliósidos prolonga la vida útil de la

circulación de los liposomas, supuestamente debido a la evasión de las células fagocíticas del sistema de fagocitos mononucleares (MPS).<sup>4,23</sup>

Hoy en día, se acepta más generalmente que el uso de lípidos modificados con PEG evita las interacciones superficie-superficie y limita la unión liposoma-liposoma y / o reduce la velocidad a la que las proteínas asociadas al suero se unen a las formulaciones después de la administración. Doxil es un ejemplo de una formulación de lípidos modificados con PEG ya veces se denomina formulación "furtiva".<sup>23</sup>

Las modificaciones avanzadas de la química de la superficie de la LNP también han permitido a los investigadores evaluar las formulaciones con ligandos funcionales unidos. Estos incluyen anticuerpos asociados a la superficie (inmunoliposomas), ligandos dirigidos al blanco de pequeño peso molecular y secuencias peptídicas que pueden desencadenar la internalización; Todo lo que permite la orientación activa de la DDS.<sup>6,23</sup>

Las encapsulaciones de combinaciones de agentes citotóxicos, antagonistas hormonales, inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos e incluso ácidos nucleicos para la liberación génica o el silenciamiento génico (oligonucleótidos antisentido [ASO] o [siRNA]) están creando opciones más robustas y personalizadas para la intervención farmacéutica.<sup>3,6</sup>

### **DDS activo basado en lípidos**

La focalización activa de DDS LNP sigue siendo un campo relativamente nuevo; Sin embargo, se ha demostrado que muchas células cancerosas sobreexpresan biomarcadores de superficie y los histotipos EOC específicos no son una excepción (por ejemplo, ER, PGR, EPCAM, FGFR4, mucinas incluyendo CA125, HER2 y otros). La ingeniería de LNPs con ligandos ligados externamente que llevan simultáneamente agentes citotóxicos ha mostrado ser prometedora en un entorno preclínico. Straubinger et al. Demostraron una eficacia mejorada en el uso de metotrexato-γ-aspartato liposómico y 5-fluorocarbonato sobre fármaco libre en el tratamiento OC in vitro. Además, la internalización mejorada de las vesículas y la acumulación prolongada en el sitio del tumor se logró cuando los liposomas se prepararon con anticuerpos anti-CA125 asociados a la superficie.

Los liposomas conjugados con folato mejoraron la captación de liposomas tanto en células EOC como en macrófagos asociados a tumores dentro del líquido ascítico primario, lo que sugiere que esta estrategia puede dirigirse a infiltrados de células inmunitarias asociadas al cáncer, así como a las mismas células cancerosas.<sup>8,24</sup>

### **Uso de formulaciones basadas en lípidos para siRNA y entrega de genes**

Más allá de las terapias citotóxicas sistémicas o de los agentes dirigidos a moléculas pequeñas, las terapias basadas en ácidos nucleicos ofrecen un nivel de personalización que puede adaptarse rápidamente a un espectro masivo de enfermedades y, por tanto, puede ser más aplicable para el desarrollo de opciones de tratamiento más personalizadas. Estos agentes terapéuticos de ácido nucleico pueden sintetizarse rápidamente y el agente terapéutico personalizado adaptado a individuos o grupos de cáncer altamente estratificados, basado en ensayos de diagnóstico actuales o en pantallas de secuenciación de próxima generación. Estas formulaciones protegen el ácido nucleico de la degradación y aumentan la semivida de la circulación.<sup>4,20</sup>

Al igual que los agentes de pequeño peso molecular, estos efectos se combinan para mejorar la entrega de siRNA a los sitios de la enfermedad y, si se diseña adecuadamente, puede lograr silenciar el gen de la actividad que no es simplemente alcanzable con el siRNA solo. En el contexto de las terapias contra el cáncer, los siRNA dirigidos directamente a los oncogenes o utilizados en estrategias sintéticas letales se han convertido en un pilar de los modelos de investigación de banco, validando los genes candidatos y las vías para los ensayos preclínicos.<sup>20,23</sup>

### **Control de la liberación**

Como se mencionó anteriormente, un obstáculo potencial en el uso de formulaciones basadas en lípidos es la liberación ineficiente del agente activo después de la localización del tejido diana. Los avances actuales han incorporado una variedad de componentes sensibles a los estímulos que son capaces de responder a campos externos y liberar carga útil en el sitio de la enfermedad o incluso después de la internalización.

Las estrategias de liberación pueden aprovechar los potenciales redox y las alteraciones del pH para el suministro de fármacos citosólicos, la temperatura para la liberación de la ráfaga en respuesta a la hipertermia y el ultrasonido o la liberación del contenido activado por la luz. <sup>4,10</sup>

### **Conclusiones**

-Los fármacos basados en Nanocarrier y en nanopartículas liposomales pueden aumentar las concentraciones de fármacos en los sitios de los tumores y disminuir en tejidos normales para lograr una mayor eficacia y toxicidad reducida en relación con fármacos libres.

-La doxorubicina liposomal pegilada (Doxil®) es una formulación de nanocarrier aprobada y utilizada rutinariamente para el cáncer. Puede considerarse una alternativa viable de primera línea al paclitaxel en el tratamiento estándar. Las combinaciones de Doxil con otras formulaciones de fármacos basados en nanolípidos son prometedoras basándose en estudios preclínicos clínicos.

- Las formulaciones de Nanocarrier se pueden utilizar con los actuales compuestos quimioterapéuticos y la venidera oleada de agentes moleculares dirigidos, incluyendo terapias basadas en siRNA.

### **Referencias bibliográficas**

1. Kobel M, Kalloger SE, Lee S et al. Biomarker-based ovarian carcinoma typing. A histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 22(10), 1677–1686 (2013).
2. Katie Edwards. Present and Potential Applications for Magnetic Liposomes in Analysis. *Liposomes. Analytical Methodologies*, 309-344. 2016
3. Males E, Galeano S, Gomes A, Quiliano M, Teixeira C, Aldana I, et al. InmynoPEGliposomes for the targeted delivery of novel lipophilic drugs to red blood cells in a falciparum malaria murino model. *Biomaterials*. 2017 Nov;145:178-191.
4. Biosca A, Dirschel L, Males E, Imperial S, Fernandez- Busquets X. An inmunoPEGliposome for Targeted antimalarial combination therapy at the nanoscale. *Pharmaceutics*. 2019. 16;11(7). pii E341. DOI:10.3390/pharmaceutics11070341.
5. Merino Natalia, Berdeo Daniel. Antimicrobial efficacy of Thymbra capitata essential oil loaded in self assembled zein nanoparticle in combination with heat. *Industrial Crops and products* 133,98-104, 2019
6. Javier Alonso, Hafsa Khurshid, Jagannath Devkota, Zohreh Nemati, Nawal K. Khadka, Hariharan Srikanth, Jianjun Pan, Manh-Huong Phan. Superparamagnetic nanoparticles encapsulated in lipid vesicles for advanced magnetic hyperthermia and biodetection. *Journal of Applied Physics* 119:8, 083904. 2016

7. Jae Yoon Hwang, Zibiao Li, Xian Jun Loh. Small molecule therapeutic-loaded liposomes as therapeutic carriers: from development to clinical applications. *RSC Adv.* **6**:74, 70592-70615. 2016
8. Anastasia K. Hauser, Robert J. Wydra, Nathanael A. Stocke, Kimberly W. Anderson, J. Zach Hilt. Magnetic nanoparticles and nanocomposites for remote controlled therapies. *Journal of Controlled Release* **219**, 76-94. 2015.
9. S.V. German, N.A. Navolokin, N.R. Kuznetsova, V.V. Zuev, O.A. Inozemtseva, A.A. Anis'kov, E.K. Volkova, A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova, R.F. Fakhrullin, G.S. Terentyuk, E.L. Vodovozova, D.A. Gorin. Liposomes loaded with hydrophilic magnetite nanoparticles: Preparation and application as contrast agents for magnetic resonance imaging. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **135**, 109-115. 2015.
10. A Inozemtseva, Y E Salkovskiy, A N Severyukhina, I V Vidyasheva, N V Petrova, H A Metwally, I Y Stetciura, D A Gorin. (2015) Electrospinning of functional materials for biomedicine and tissue engineering. *Russian Chemical Reviews* **84**:3, 251-274. 2015
11. Stephanie J. Mattingly, Martin G. O'Toole, Kurtis T. James, Geoffrey J. Clark, Michael H. Nantz. (2015) Magnetic Nanoparticle-Supported Lipid Bilayers for Drug Delivery. *Langmuir* **31**:11, 3326-3332. 2015.
12. Lucia Signorini, Serena Delbue, Pasquale Ferrante & Marco Bregni. Review on the immunotherapy strategies against metastatic colorectal carcinoma. [Immunotherapy](#) October 2016 ,Vol. 8, No. 10, Pages 1245-1261 , (doi:10.2217/imt-2016-0045)
13. Pierpaolo Correale, Cirino Botta, Domenico Ciliberto, Pierpaolo Pastina, Rossana Ingargiola, Silvia Zappavigna, Pierfrancesco Tassone, Luigi Pirtoli, Michele Caraglia & Pierosandro Tagliaferri. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. [Immunotherapy](#) November 2016 ,Vol. 8, No. 11, Pages 1281-1292 , DOI 10.2217/imt-2016-0089
14. Soroush Alipour, Samaneh Zoghi, Nastaran Khalili, Armin Hirbod-Mobarakeh, Leisha A Emens & Nima Rezaei. Specific immunotherapy in ovarian cancer: a systematic review [Immunotherapy](#). October 2016 ,Vol. 8, No. 10, Pages 1193-1204 ,(doi:10.2217/imt-2016-0034)
15. Suh DH, Kim JW, Kim K, Kim HJ, Lee KH. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. *J. Gynecol. Oncol.* **24**(1), 66–82 (2013).
16. Domcke S, Sinha R, Levine DA, Sander C, Schultz N. Evaluating cell lines as tumour models by comparison of genomic profiles. *Nat. Commun.* **4**, 2126 (2013).
17. Bashashati A, Ha G, Tone A et al. Distinct evolutionary trajectories of primary high-grade serous ovarian cancers revealed through spatial mutational profiling. *J. Pathol.* **231**(1), 21–34 (2013).
18. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J. Pathol.* **229**(1), 111–120 (2013).
19. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet. Gynecol.* **121**(1), 14–24 (2013).
20. Thomas G. Revisiting the role of radiation treatment for non-serous subtypes of epithelial ovarian cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2013, 205–208 (2013).

21. Ma P, Rahima Benhabbour S, Feng L, Mumper RJ. 2'-behenoyl-paclitaxel conjugate containing lipid nanoparticles for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Lett.* 334(2), 253–262 (2013).
22. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Datab. Syst. Rev.* 10, CD010482 (2013).
23. Patankar NA, Waterhouse D, Strutt D, Anantha M, Bally MB, Topophore C. A liposomal nanoparticle formulation of topotecan for treatment of ovarian cancer. *Invest. New Drugs* 31(1), 46–58 (2013).