



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como  
Académica Correspondiente

**APLICACIÓN DE LA NANOMEDICINA AL  
TRATAMIENTO DE CÁNCERES INFANTILES**

**PROFA. DRA. DÑA. MARÍA J. BLANCO PRIETO**

Discurso de presentación

**EXMA. DRA. DOÑA  
MARÍA JOSÉ ALONSO FERNÁNDEZ**

Académica de Número



Santiago de Compostela

5 de abril de 2018



## ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como  
Académica Correspondiente

**APLICACIÓN DE LA NANOMEDICINA AL  
TRATAMIENTO DE CÁNCERES INFANTILES**

**PROFA. DRA. DÑA. MARIA J. BLANCO PRIETO**

La presentación será a cargo de la  
Académica de Número:

**EXMA. DRA. DOÑA  
MARÍA JOSÉ ALONSO FERNÁNDEZ**



Santiago de Compostela  
5 de abril de 2018

© María J. Blanco Prieto y Academia de Farmacia de Galicia.

**Imprime y edita:** NINO-Centro de Impresión Digital.  
Rosalía de Castro, 58.  
Santiago de Compostela.

**Maquetación:** Miguel A. Suárez.

**ISBN:** 978-84-947381-8-0.

**Depósito Legal:** C 555-2018. .

**A mi familia**



# ÍNDICE

DISCURSO DE PRESENTACIÓN .....	7
PRÓLOGO .....	13
ABREVIATURAS .....	17
INTRODUCCIÓN .....	19
NANOMEDICINAS ESTUDIADAS EN MODELOS PEDIÁTRICOS DE CÁNCER .....	23
Tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos .....	23
Cánceres del sistema nervioso central .....	25
Tumores embrionarios originados fuera del sistema nervioso central.....	28
Cánceres hematológicos .....	30
CONCLUSIONES .....	35
BIBLIOGRAFIA .....	37



***DISCURSO DE PRESENTACIÓN DE LA  
PROFA. DRA. DÑA. MARÍA BLANCO PRIETO  
PRESENTADA POR LA  
EXMA. DRA. DÑA. M<sup>a</sup> JOSÉ ALONSO FERNÁNDEZ***

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia, Excelentísimos Académicos/as, autoridades, señoras y señores,

Me siento muy complacida de participar en este solemne acto, presentando a la Exma. Sra. Doña María José Blanco, a quien me une una larga amistad y por quien siento un gran afecto. Cuando María José me lo pidió, y la Junta de Gobierno de esta academia me concedió este privilegio, me sentí, en verdad, agradecida y emocionada.

Por todo ello, quiero agradecer en primer lugar a los académicos Excmos. Señores Académicos, Don Angel Concheiro, Doña María Isabel Cadaviz y D. José María Calleja, por proponer su ingreso en esta Academia. Agradezco igualmente al conjunto de académicos que acogieron la propuesta con gran entusiasmo, entendiendo así que con el ingreso de la Dra. Blanco Prieto, esta Real Academia se enriquece y adquiere una mayor proyección internacional. Por último, quiero agradecer a los familiares y amigos de María José y a los amigos de esta Academia, que se han desplazado desde diferentes lugares para acompañarnos en este acto.

Conocí personalmente a María José cuando cursaba 5º curso de la licenciatura de Farmacia. Yo hacía poco que había llegado de mi



estancia postdoctoral en Francia y me gustaba recomendar a los alumnos que terminaban sus estudios que fuesen a adquirir una formación de post-grado en el laboratorio, en el que yo me había formado en la universidad de París Sur. María José con su sonrisa picaresca y su mirada brillante y cautivadora se acercó a mí mostrando su interés por explorar el sabor de la ciencia en Francia. Con esta idea, y siguiendo mi recomendación, se presentó en el laboratorio dirigido por el Prof. Couvreur, de quien yo me sentía tan agradecida, y allí consiguió exitosamente su diploma de estudios especializados en tecnología farmacéutica con la orientación hacia los sistemas de vectorización o distribución selectiva. Fue su primer paso en toda una carrera de éxitos. Como era de esperar, lejos de volver a Galicia, donde yo la hubiera recibido con los brazos abiertos para dirigirle su tesis doctoral, se decantó, sabia decisión, por seguir el consejo del Prof. Couvreur quien también estaba encantado de dirigirle su tesis doctoral. En su tesis doctoral, iniciada en el 1992 trabajó en la microencapsulación de proteínas en microesferas de poliácido láctico-ácido glicólico. Y en este punto volvió a darse otra coincidencia entre nosotras. En efecto, en el año 1992 yo acababa de llegar de mi estancia post-doctoral en el MIT, donde precisamente había trabajado en ese mismo tema, siendo esta mi línea principal de actividad en mi incipiente laboratorio en la USC. Fue por ello que seguí con gran entusiasmo el desarrollo de la tesis doctoral de María Jose, satisfacción que culminó con mi participación en el jurado encargado de juzgar su tesis en el año 1996. Fue sin duda una tesis excepcional que mereció la máxima calificación, como no podía ser de otro modo. Seguidamente, y siendo ya consciente de que su ambición se centraba en la ciencia, se trasladó al prestigioso instituto de tecnología de Zurich, ETH. Allí, bajo la dirección del Prof. Hans Peter Merkel, culminó una vez más con

gran éxito su formación post-doctoral. Y tanto éxito logrado en tan poco tiempo la llevó a la encrucijada a la que nos enfrentamos algunos investigadores, la de decidir entre la industria y la universidad. Una vez más me vi disfrutando con María José en el proceso de esa toma de decisión. Nos encontramos las dos casualmente en Boston, donde ella había recibido una atractiva oferta de la empresa Alkermes, empresa pionera en el desarrollo de productos basados en el conocimiento generado por María José, entre otros, a lo largo de sus tesis y estancia post-doctoral. Pero a la vez había recibido la oferta de la Universidad de Navarra que, aunque menos gratificante económicamente que la empresa americana, ofrecía el atractivo de una gran universidad, respetuosa con la investigación, y del hecho de situarse en España. Estos aspectos positivos, unidos la circunstancia de que parecía haber encontrado el amor de su vida, Oscar, decantaron la balanza de la decisión hacia su vuelta a España.

La ilusión entonces era enorme y las ganas de afrontar retos inigualables. Sin embargo, recuerdo los ratos que pasábamos juntas en los que compartía su preocupación por las dificultades para lograr financiación y salir adelante con su laboratorio. Recuerdo también con cierto desasosiego las negativas que recibió inicialmente a la financiación de sus proyectos, en mi opinión de forma desmerecida, ya que no contaba con un padrino o madrina que la acompañase en su desarrollo profesional en España. Pero si algo yo tenía claro desde los inicios de su carrera, era que María José era una líder que no esperaría a que las cosas le viniesen dadas sino que lucharía denodadamente para lograr sus objetivos. Y así fue que, con gran esfuerzo y determinación, fue configurándose como una de las investigadoras más sobresalientes en el mundo de la nanomedicina y de los sistemas de liberación de fármacos en España y en Europa. Paralelamente al desarrollo de su actividad investigadora cabe des-

tacar su reconocimiento académico ascendiendo de su nivel de profesora asociada en el año 1999 al de catedrática de universidad en el año 2014.

Simplemente con la idea de presentar de un modo objetivo su perfil biográfico, cabe destacar el hecho de haber participado en 30 proyectos de investigación, 23 de los cuáles han sido dirigidos por ella. Fruto de esta financiación ha sido la formación de 17 doctores, además de un amplio número de investigación de formación. Esta labor investigadora se ha traducido además en 116 artículos científicos publicados en revistas prestigiosas en su ámbito, además de 16 capítulos de libros y 5 patentes. La atención suscitada por estas publicaciones se refleja en el número de citas de que han sido objeto, que se cifra en cerca de 4.000 citas y un índice  $H=40$ , uno de los más notables en el ámbito de la Farmacología entre las personas de su generación.

Con esta trayectoria es fácilmente comprensible que María José haya sido llamada continuamente a impartir conferencias en todo el mundo, contando en su haber con 40 conferencias invitadas y 161 participaciones en congresos. Ella misma ha participado en la organización de 7 eventos científicos.

Asimismo, su notoriedad científica la ha llevado a asumir responsabilidades en diversos comités científicos a nivel de diversos ministerios, de la comisión europea, empresas y sociedades científicas, habiendo formado parte de la comisión científica de 7 congresos y eventos relacionados con la investigación. Destaca su papel como presidenta de la comisión científica que organizó el 7º congreso del capítulo hispano-portugués de la *Controlled Release Society* en 2006, sociedad en la cual ocupa en la actualidad el cargo de secretaria.

Esta extraordinaria actividad investigadora se ha visto reconocida de diversas formas. Por ejemplo, en su *curriculum vitae* constan 17 premios y reconocimientos, entre los que se encuentran diversos premios a los mejores trabajos presentados en congresos, así como a algunos proyectos de investigación. De todos sus reconocimientos, sin duda el más notable ha sido el de su reciente ingreso en “L’Academie Nationale de Pharmacie de France”, un honor del que disfrutan sólo contados españoles.

Más allá de las cifras que ilustran su brillante carrera científica, soy consciente del impacto que el trabajo de María José ha tenido en diversos ámbitos terapéuticos gracias a sus innovadoras invenciones. Son particularmente notables sus logros en el campo de la antibioterapia, de la cardiología y del tratamiento del cáncer infantil. María José ha sabido encontrar nichos de actividad de gran relieve, rodeándose de los equipos multidisciplinares imprescindibles para ello. He tenido la suerte de tratar con clínicos que colaboran con ella, como es el Dr. Prosper, especialista en cardiología, quien la describe como una gran entusiasta y una gran científica. Por otro lado, su acercamiento al cáncer infantil ha merecido en más alto reconocimiento por parte de la asociación española contra el cáncer. Hoy nos va a deleitar con su discurso con su conocimiento en este ámbito. Para mí, contar con María José en la élite de la investigación en nanomedicina en España es todo un orgullo y me siento muy complacida por ser su compañera de fatigas y sobre todo su amiga.

En definitiva, estamos ante una excelente profesional y esta Academia se congratula de que haya accedido a formar parte de la misma. Estoy convencida de su presencia traerá aires frescos a esta academia y de que contribuirá a ampliar su proyección internacio-

nal. Sin duda, María José es y seguirá siendo un referente profesional para tantas jóvenes investigadoras que en estos momentos tan difíciles para la ciencia, se plantean sus horizontes profesionales. Muchas gracias por tu denodado esfuerzo por la ciencia la tecnología y muchas gracias por aceptar estar con nosotros. *HE DICHO.*

## ***PRÓLOGO***

Excmo. Sr. Presidente,  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,  
Sras., Sres., queridos amigos,

Quero comenzar este discurso de entrada na Academia de Farmacia de Galicia agradecendo a todos os membros por propoñerme como Académico correspondiente. Entrar a formar parte desta Academia, e poder contribuir o traballo que nesta prestixiosa Institución se realiza, representa para min unha gran honra. Gracias os Profesores Angel Concheiro, María Isabel Cadavid e José María Calleja, que avalaron a miña candidatura.

Son muchas las personas a las que tengo que agradecer, pero nombrarlos a todas sería imposible. Agradezco especialmente a la Profesora María José Alonso, referente y amiga, quién ha pronunciado el discurso de presentación.

Evidentemente no estaría aquí sin la ayuda de mucha gente que a lo largo de mi vida confiaron y confían en mí. En primer lugar, mis profesores, y ahora compañeros, de la Facultad de Farmacia, agradezco de manera especial a los del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica; los que están aquí y los que me acompañan desde lejos. Al profesor Patrick Couvreur, director de mi tesis doctoral y en parte “culpable” de la carrera que he seguido. Los años de tesis doctoral en su grupo marcaron mi vida y me im-

pulsaron a seguir el mundo fascinante de la nanomedicina y los sistemas de liberación controlada de fármacos, primero en la Escuela Politécnica de Zúrich donde realicé mi post-doctorado y ahora en la Universidad de Navarra.

Asimismo quiero agradecer a mi grupo de investigación (doctorandos, másteres, técnico), y a todos los colaboradores y alumnos que he tenido y de los cuales he aprendido mucho.

Gracias a la Universidad de Navarra, donde actualmente desarrollo mi actividad docente e investigadora y de manera especial a la Dras. Fernández-Otero e Iciar Astiasarán.

Y por último pero no por ello menos importante, quiero agradecer a toda mi gente y en especial a mi familia. Mi más profundo agradecimiento a mis padres, que siempre me dieron facilidades para que pudiera adquirir la formación académica que ellos nunca pudieron tener, a mis hermanas (sobre todo por aguantarme los días menos buenos), sobrinos, primos... y a todo el resto de mi extensa familia. A mi padre, que partió hace un tiempo y al cual extraño mucho. No me cabe duda que hoy está orgulloso de su hija, disfrutando con todos nosotros y que sigue cuidándome desde allá arriba.

He tenido la inmensa fortuna de que la vida pusiera a Oscar en mi camino, le doy gracias por su paciencia, amor y dedicación. Y a mi hijo, Mateo, el mayor regalo que me ha dado la vida. Gracias por hacerme tan feliz cada día.

Gracias nuevamente a todos vosotros por estar hoy aquí, en un momento irrepetible y emocionante para mí.

Paso ahora al tema de mi discurso que he denominado: “Aplicación de la nanomedicina al tratamiento de cánceres infantiles”.

Cuando empecé a reflexionar sobre el tema de mi discurso tenía claro que estaría relacionado con la nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos pero dudaba en el enfoque de su aplicación: regeneración cardíaca, regeneración cerebral o cáncer. Me decanté por la aplicación de la nanomedicina en el tratamiento del cáncer infantil porque diversos hechos acontecidos en los últimos años hacen que esté especialmente sensibilizada con el tema. He podido constatar que una de las experiencias más dolorosas que puede vivir una persona es saber que su hijo está enfermo.





## ***ABREVIATURAS***

BHE:	Barrera hematoencefálica
DOX:	Doxorrubicina
EPR:	Efecto de permeabilidad y retención aumentada
LAD:	Lipoproteína de alta densidad
LH:	Linfoma de Hodgkin
LLA:	Leucemia linfoide aguda
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LNH:	Linfoma no Hodgkin
NP:	Nanopartícula
OS:	Osteosarcoma
PEG:	Poli(etilenglicol)
SAF:	Sistemas de administración de fármacos
SNC:	Sistema nervioso central



*“La naturaleza es grande en las cosas grandes, mas es grandísima en las cosas diminutas”*

(Jacques Henri Bernardin de Saint-Pierre)

## **INTRODUCCIÓN**

En los últimos veinte años hemos asistido a un impresionante progreso en el tratamiento de cánceres pediátricos gracias a los avances en cirugía, radioterapia, quimioterapia además del diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. No obstante, después de los accidentes domésticos, el cáncer sigue siendo la segunda causa de muerte en niños y adolescentes<sup>1,2</sup>. Las perspectivas de tratamiento del cáncer en niños son poco alentadoras si las comparamos con el tratamiento de la enfermedad en adultos<sup>3</sup>. En este sentido, en el caso de los cánceres pediátricos, es especialmente importante la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para tratar la enfermedad. Independientemente del sexo o de la edad, los tipos más representativos de cáncer en niños y adolescentes son, principalmente, los cánceres hematológicos, seguidos de los tumores del sistema nervioso central (SNC). Tras los tumores cerebrales, los tumores embrionarios originados fuera del SNC son el tercer tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado, mientras que los tumores óseos y los sarcomas de tejidos blandos completan la lista de los tumores más prevalentes en niños<sup>4-6</sup> (Figura 1).

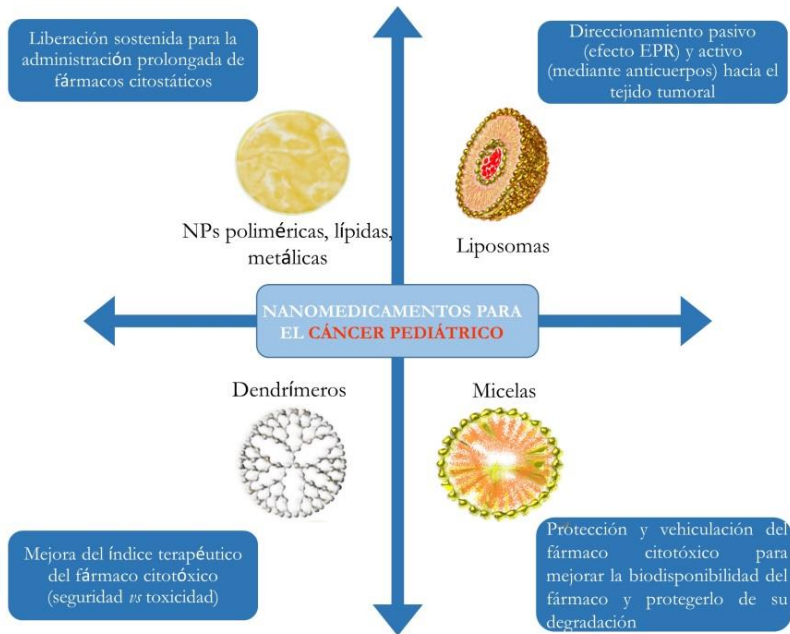
Entre las opciones terapéuticas para tratar el cáncer pediátrico, la quimioterapia es la última oportunidad para los niños que presentan un mal pronóstico. Aunque la eficacia antitumoral de los fármacos citostáticos comunes como las antraciclinas o los agentes alquilantes

está suficientemente probada, su uso clínico entraña un riesgo de toxicidad que se ve incrementado en la población pediátrica. Lamentablemente, las altas dosis de fármacos citostáticos administradas a los niños conllevan una escasa tolerancia y una importante toxicidad tardía. En este sentido, la aparición de efectos secundarios como la cardiotoxicidad, reacciones cutáneas, necrosis o supresión linfática y mieloides lleva en ocasiones al abandono de tratamientos<sup>5-7</sup>. Además, la exposición a la quimioterapia puede causar *a posteriori* neoplasias, complicaciones cardiovasculares o alteraciones cognitivas<sup>8</sup>.

Por otra parte, a pesar del considerable avance en el conocimiento de la farmacocinética en pacientes pediátricos, todavía se siguen empleando métodos erróneos para la selección de la dosis del fármaco que estos pacientes deben recibir. La razón principal es la ausencia de estudios acerca de la disposición del fármaco en pacientes pediátricos, por motivos éticos, económicos o de viabilidad. En las pocas ocasiones en que se usa la farmacocinética clínica en la práctica clínica, resultan evidentes las limitaciones de los algoritmos de dosificación para predecir la exposición al fármaco. La extrapolación de la dosificación en adultos es un método común para la selección de la dosis en pacientes pediátricos. Puede estar basada en la edad, como en el método de Fried (válido hasta los 2 años de edad) o el método Young (para niños de 2 a 12 años de edad), en el peso (como en el método de Clark) o en un método alométrico (que usa el índice del peso de los niños dividido entre el peso de los adultos, todo ello elevado a  $\frac{3}{4}$ )<sup>9</sup>. Sin embargo, todos estos algoritmos tienen en cuenta únicamente el desarrollo y crecimiento del niño, y no la maduración en diferentes etapas del desarrollo. Su principal inconveniente es la falta de proporcionalidad entre peso, edad o área de superficie corporal, desarrollo y maduración enzimáticos (ontogenia)<sup>10</sup>. Además, alrededor del 70% de los fármacos utilizados en niños no se han estudiado en pacientes pediátricos, lo cual hace necesario emplear métodos

que permitan extrapolar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos obtenidos en adultos, a dichos pacientes.

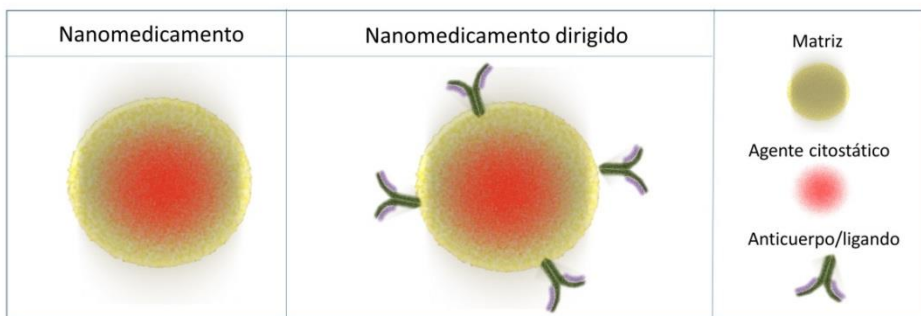
Los sistemas de administración de fármacos (SAF) han sido ampliamente estudiados con el fin de mejorar la absorción, penetración y distribución de los fármacos. En el caso de los fármacos citostáticos se han desarrollado varias formulaciones basadas en nanopartículas (NP) poliméricas, metálicas o lípidas, liposomas, micelas, nanofibras y muchos otros nanomateriales cargados con quimioterápicos (Figura 1).



**Figura 1. Los nanomedicamentos como nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de los tumores pediátricos más relevantes.** Las nanopartículas (NPs), los liposomas, los dendrímeros o las micelas, entre otros sistemas de administración de fármacos, pueden superar limitaciones derivadas de la quimioterapia convencional. La encapsulación de fármacos citotóxicos en NPs posibilita la liberación sostenida del fármaco, una mejor acumulación en el tejido tumoral, el aumento de la biodisponibilidad y la mejora del índice terapéutico.

Estos nanosistemas son capaces de aumentar el índice terapéutico de los fármacos que transportan y de mejorar la vehiculización del mismo hacia el tumor<sup>11,12</sup>.

El direccionamiento de fármacos puede ser activo<sup>13,14</sup>(direccionamiento de las NPs al tejido enfermo gracias a anticuerpos monoclonales) o pasivo, que se basa en el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) por el que las NPs se extravasan más fácilmente de los vasos sanguíneos de los tejidos tumorales (alta permeabilidad) que de los vasos sanguíneos de los tejidos sanos (baja permeabilidad)<sup>15,16</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de nanopartículas convencionales (direccionamiento pasivo) y nanopartículas dirigidas a las células cancerígenas mediante anticuerpos monoclonales.

## ***NANOMEDICINAS ESTUDIADAS EN MODELOS PEDIÁTRICOS DE CÁNCER***

### **Tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos**

Los tumores musculoesqueléticos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con una incidencia global baja. Entre ellos, el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing son los tumores óseos malignos más comúnmente diagnosticados.

Aunque el OS tan solo abarca el 5% de todos los cánceres pediátricos<sup>17</sup>, es responsable del 9% de todas las muertes relacionadas con el cáncer en niños debido a su progresión agresiva y a la alta tendencia de los OS primarios a metastatizar a los pulmones<sup>18</sup>. El metotrexato ha sido uno de los principales fármacos en la terapia del OS desde principios de los años 1970<sup>19</sup>. Es un fármaco muy eficaz pero que posee una elevada toxicidad y un rápido aclaramiento sanguíneo. Para aumentar la semivida del fármaco, el metotrexato ha sido encapsulado en nanopartículas poliméricas. En comparación con el metotrexato libre, esta formulación mostró una mayor eficacia en la inhibición del tamaño del tumor, así como unas mejores tasas de supervivencia<sup>20</sup>.

Hoy en día, para el tratamiento de tumores agresivos como el OS se utiliza poliquimioterapia. Las dianas celulares complementarias de doxorubicina (DOX) y edelfosina, un alquil-lisofosfolípido que ha demostrado ser activo contra el OS llevó a nuestro grupo a evaluar si su combinación podría ser sinérgica contra las células de



OS. La combinación de NPs lipídicas cargadas con DOX y NPs lipídicas cargadas con edelfosina mostraron una actividad sinérgica frente a las células cancerígenas. Además, la DOX nanoencapsulada podría revertir los mecanismos de resistencia al tratamiento desarrollados por las células tumorales y aumentar la eficacia de los agentes citotóxicos de manera comparable a los fármacos no encapsulados<sup>21</sup>.

Finalmente, la autorización de mercado del mifamurtide (Mepact) en 2009 como un tratamiento de segunda línea para niños como OS<sup>22</sup> representa un avance esperanzador, si bien se trata de un nanomedicamento inmunoestimulante y no de un citotóxico *per se*.

Los bisfosfonatos son fármacos utilizados en el tratamiento de desórdenes de reabsorción ósea porque presentan una estructura similar al pirofosfato que es capaz de coordinar los iones de calcio presentes en la matriz de hidroxiapatita del hueso<sup>23</sup>. En este contexto, se han desarrollado NPs poliméricas unidas a bisfosfonato para administrar fármacos citotóxicos dirigidos a tumores óseos<sup>24-26</sup>. En un artículo de Rudnick-Glick *et al.*, se confirmó *in vivo* la mayor eficacia de DOX cuando es administrada en forma de NPs unidas a bisfosfonato y, además, no se observó toxicidad cardíaca inducida por DOX<sup>24</sup>.

Sin lugar a dudas, el conocimiento de los epítomos de la célula tumoral ha permitido el desarrollo de nanovehículos capaces de administrar de manera selectiva compuestos antitumorales en el área tumoral. El uso de bisfosfonatos<sup>24-26</sup>, aptámeros<sup>27</sup>, folato<sup>28</sup> o hidroxiapatita<sup>29</sup> ha mejorado sustancialmente la efectividad de los tratamientos con NPs manteniendo los niveles de seguridad del fármaco.

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo maligno en pacientes pediátricos y se localiza además de en el hueso en tejido blando extraesquelético<sup>30,31</sup>. Aunque un tratamiento sistémico es el enfoque más adecuado para abordar la metástasis tumoral, el tratamiento localizado del área tumoral es necesario para evitar la extensión metastásica. En este sentido, el profármaco irinotecán SN-38 ha sido cargado en nanofibras poliméricas. Tras su implantación subcutánea en ratones inmunodeprimidos, el fármaco se distribuyó en el tumor demostrando la idoneidad de las nanofibras en el control local de tumores metastáticos.

El Abraxane, NPs de albúmina unida a paclitaxel, aprobado para el tratamiento de cánceres de mama, pancreáticos metastásicos y pulmonares no microcíticos, ha sido testado en el “Programa Pediátrico de Evaluación Preclínica (PPTP)” contra el sarcoma de Ewing, OS y rabdomiosarcoma<sup>32</sup>. Los experimentos *in vivo* del PPTP mostraron que el Abraxane es activo contra el sarcoma de Ewing y rabdomiosarcoma. Este nanomedicamento se encuentra ahora en ensayos clínicos de fase I/II, indicado para varios tumores sólidos pediátricos, entre ellos el OS, el sarcoma de Ewing o el neuroblastoma (código del ensayo clínico NCT01962103).

## **Cánceres del sistema nervioso central**

Después de las leucemias, los tumores cerebrales son el segundo tipo de cáncer infantil más común. Las células de los tumores cerebrales en niños proceden principalmente de células neuronales y gliales que dan lugar a astrocitomas/gliomas, meduloblastomas y ependimomas.

En comparación con los astrocitomas no malignos, los astrocitomas de alto grado como el glioblastoma multiforme, el glioblastoma

ma difuso de tronco encefálico o el astrocitoma anaplásico tienen un pronóstico menos alentador<sup>33</sup>. Desafortunadamente, muchos fármacos anticancerígenos únicamente han mostrado un éxito moderado en ensayos clínicos, incluidos aquellos que presentan respuesta en el glioma adulto, como la temozolomida<sup>34</sup>. De hecho, Mueller y Chang remarcaron que los gliomas pediátricos de alto grado son biológicamente diferentes comparados con el de los adultos<sup>35</sup>. El beneficio de tratar a la población pediátrica específicamente con NPs resulta de la imposibilidad de llevar a cabo procedimientos invasivos de alto riesgo o de administrar altas dosis de fármacos citostáticos y de radiación. La población infantil es, en efecto, más vulnerable que los adultos a este tipo de procedimientos, lo cual puede conducir a muertes prematuras o a toxicidades tardías.

La investigación en nanotecnología para los gliomas aglutina una gran cantidad de estudios sobre la administración de fármacos y su liberación en el cerebro, así como aplicaciones de imagen tumoral<sup>36,37</sup>, pero en la bibliografía se carece de experimentos preclínicos acerca del uso de nanomedicamentos específicamente para el tratamiento del glioma pediátrico. En un artículo de Li *et al.*, se emplearon NPs conjugadas con transferrina para la administración de DOX y su aplicación en el glioma pediátrico<sup>37</sup>. Pese a ser mayores en incidencia, las líneas celulares de astrocitoma/glioma pediátricos disponibles son muy limitadas, probablemente porque algunos de estos tumores han resultado difíciles de cultivar<sup>38</sup>. Esto es lo que probablemente haya obstaculizado su investigación y podría explicar la ausencia de estudios de nanotecnología en comparación con cánceres cerebrales pediátricos estándar como el meduloblastoma.

Después de los astrocitomas, este tumor embrionario maligno del cerebelo es uno de los tumores cerebrales más comunes

en niños de menos de 10 años<sup>39</sup>. Con el fin de mejorar la terapéutica, se han propuesto algunas plataformas de nanomedicamentos versátiles. Una prueba reciente de ello es el diseño de NPs de albúmina que contienen cisplatino y reticuladas con el péptido glutatión<sup>40</sup>. El glutatión permitió, vía redox, la modulación de la liberación de cisplatino en una línea celular del meduloblastoma pediátrico<sup>38</sup>, mejorando así la selectividad antitumoral del cisplatino. Sin embargo, *in vivo* la pregunta sigue siendo si es provechoso prolongar la semivida del fármaco citostático si éste se distribuye solamente en los compartimentos periféricos y no en el SNC. Al menos, los estudios de permeabilidad en modelos de barrera hemoencefálica (BHE) *in vitro*, que son de particular interés en los tumores del SNC pediátricos, deberían ser obligatorios para dilucidar el potencial de estos enfoques.

La investigación clínica de los liposomas se ha desarrollado ampliamente en las últimas décadas y ha llevado a las agencias reguladoras a aprobar los liposomas de DOX (Doxil), el primer nanofármaco que ha llegado al mercado. Posteriormente, se han propuesto SAF liposomales con múltiples objetivos, entre ellos la administración del fármaco en el cerebro. En este sentido, la DOX liposomal PEGilada se ha testado en combinación con la terapia de ablación por radiofrecuencia<sup>41</sup>. Aunque se constató que el pronóstico de los tumores en ratones envejecidos es distinto al de los ratones jóvenes, estos estudios demuestran que la terapia de ablación por radiofrecuencia, combinada por liposomas cargados con DOX, podría detener la progresión del tumor independientemente de la edad.

En resumen, si tenemos en cuenta que la principal dificultad que lleva al fracaso terapéutico es la incapacidad de los fármacos citostáticos de alcanzar de manera efectiva el tejido tumoral cere-

bral, es necesario aprovechar el direccionamiento activo de las NPs para que los fármacos anticancerígenos puedan atravesar la BHE y lograr el efecto antitumoral deseado.

### **Tumores embrionarios originados fuera del sistema nervioso central**

Aunque también existen algunos tumores embrionarios originados en el cerebro o en el tejido musculoesquelético, los siguientes cánceres se agrupan en esta sección por sus similitudes. Estos cánceres a menudo son diagnosticados en niños menores de 5 años y se originan en las células embrionarias en desarrollo que constituyen tejidos y órganos misceláneos como el sistema nervioso periférico (neuroblastoma), el ojo (retinoblastoma) o el riñón (tumor de Wilms).

Los tumores neuroblásticos periféricos están clasificados histológicamente como neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas, siendo los neuroblastomas la variante clínicamente más relevante por su malignidad y su comportamiento heterogéneo<sup>42</sup>. Del uso de potentes alquilantes como el cisplatino se deriva a menudo una citotoxicidad generalizada que conduce a efectos tóxicos graves<sup>43</sup>. Con el fin de disminuir la toxicidad, Zhen *et al.* prepararon NPs de caseína para encapsular cisplatino<sup>44</sup>. Los experimentos *in vivo* determinaron una significativa eficacia anticarcinógena y una disminución de la toxicidad respecto a la administración del cisplatino libre. La evaluación de un agente de contraste liposomal en un modelo de cápsula renal ortotrópico permitió establecer que la captación celular de liposomas en tumores pediátricos sólidos como el neuroblastoma era heterogénea y no estaba gobernada por la dimensión del tumor.

La agresividad de los neuroblastomas de alto riesgo pone en tela de juicio el potencial de los nanomedicamentos en la erradicación de recaídas tumorales. Los alquilantes nanoencapsulados, han demostrado una mejora de la seguridad del fármaco y de su eficacia. No obstante, muchas de estas nanoformulaciones se han testado tan solo *in vitro*, y los estudios *in vivo* se refieren fundamentalmente a modelos de tumores xenotransplantados que no reproducen propiamente el neuroblastoma infantil. Así pues, sin duda debería mejorarse la evaluación preclínica de las NPs para su traslación a ensayos clínicos. La estandarización de los modelos animales se hace imprescindible<sup>45,46</sup> para predecir las respuesta de las NPs, y debería tener en cuenta las diferencias de edad, del medio del tumor, de respuestas inmunitarias y secuelas tardías presentes en niños.

El tratamiento de los tumores neuroblásticos periféricos sigue constituyendo un reto por su heterogeneidad. El conocimiento del que disponemos después de los descubrimientos genómicos ha mostrado que la carga mutacional aumenta en las recaídas<sup>47,48</sup>. En este sentido, si los tratamientos personalizados ofrecen oportunidades para el tratamiento de niños con neuroblastomas de alto riesgo, puede que se requiera el uso de nanomedicamentos dirigidos mediante anticuerpos como los que se han descrito con anterioridad.

La enucleación es el tratamiento definitivo para el retinoblastoma intraocular antes de que el tumor se extienda, mientras que si hay una oportunidad para salvar la vista del paciente, los clínicos recurren a la crioterapia, la termoterapia, la fotocoagulación retiniana, la radiación externa y la quimioterapia, entre otros métodos<sup>49</sup>. Los SAF podría reducir el número de inyecciones intravítreas o subconjuntivales, mejorando así la toxicidad local y sistémica.

Es importante tener en cuenta que el uso de materiales biocompatibles seguros es obligatorio para el diseño de nanotransportadores para la administración ocular citostática en niños. Ahmed *et al.* cargaron carboplatino en nanotransportadores basados en apotransferrina y lactoferrina<sup>50</sup>. Las NPs de carboplatino mostraron una mayor captación celular, a diferencia del carboplatino libre.

En particular, las nanoformulaciones se han administrado no solo localmente, sino también sistémicamente<sup>51</sup>, lo cual ha llevado a cierta controversia respecto a cuál es la mejor ruta de administración. Aun cuando las terapias locales han demostrado una reducción sustancial de la toxicidad sistémica, la quimioterapia intraarterial está despertando un gran interés. Actualmente el tratamiento de retinoblastoma implica quimioterapia intraarterial y quimioterapia intravítrea adicional<sup>52,53</sup>. Son necesarios más estudios que permitan dilucidar cuál es la mejor ruta para administrar nanomedicamentos, con vistas a preservar el globo ocular en niños con retinoblastoma avanzado.

Los estudios mencionados parecen sugerir que las NPs tendrán un papel prometedor para la administración local y las terapias no invasivas del retinoblastoma. Es interesante resaltar que actualmente el carboplatino nanoencapsulado para su administración ocular está siendo utilizado en ensayos clínicos, aunque solo en adultos jóvenes con retinoblastoma avanzado. Los resultados preliminares muestran un comportamiento de liberación sostenida del carboplatino en la retina y el vítreo sin efectos secundarios sistémicos<sup>54</sup>.

## **Cánceres hematológicos**

Este tipo de cánceres representan alrededor del 40% de todos los cánceres pediátricos. La leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA) ocasionan un aumento anormal de

las células sanguíneas que, sin tratamiento, conduce a un resultado fatal. Por otro lado, el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no hodgkin (LNH) se caracterizan por una proliferación maligna de linfocitos que generalmente se origina en los ganglios linfáticos del sistema inmunitario.

La toxicidad derivada de la quimioterapia o del trasplante de células madre hematopoyéticas implica la vigilancia de la cardiotoxicidad y enfermedades infecciosas entre otras. Además, en la mayoría de los casos, las recaídas son incurables y es por eso que los oncólogos pediátricos reclaman el uso de nanomedicamentos, con la esperanza de poder proporcionar nuevas oportunidades. En este sentido, la dexametasona, un glucocorticoide empleado con frecuencia en quimioterapia para inducir la apoptosis de los linfocitos B y T, fue encapsulada en nanoensamblados de poli(etilenglicol) (PEG) y poli( $\epsilon$ -caprolactona) para mejorar el índice terapéutico de este fármaco<sup>55</sup>. La encapsulación en NPs aumentó la eficacia de la dexametasona en ratones al incrementar la semivida del fármaco, lo cual sugiere el uso de la dexametasona encapsulada en niños con LLA.

Con respecto al abordaje terapéutico de la LMA pediátrica, las NPs de oro cargadas con metotrexato han demostrado mejorar el índice terapéutico de este fármaco, al mejorar la supresión de células leucémicas sin toxicidad adicional en un modelo de xenotransplante murino de LMA primaria en humanos<sup>56</sup>. Teniendo en cuenta la controvertida relevancia de la farmacogenética en la respuesta del metotrexato en niños<sup>57</sup> y la falta de pleno consenso en los protocolos respecto a la correcta administración del metotrexato<sup>58</sup>, su encapsulación podría suponer una ventaja terapéutica en la población pediátrica.

El uso de las terapias dirigidas contra las células leucémicas sigue siendo un enorme reto dado que los agentes citotóxicos debe-



rían poder discernir entre las células sanguíneas circulantes normales y malignas. En este sentido, Basha *et al.* destacaron la necesidad de preservar la viabilidad de las células sanas y postularon el diseño de NPs basadas en lipoproteínas de alta densidad (HDL) reconstituidas para dirigirse de manera efectiva a los receptores de HDL/SR-B1, sobreexpresados en linfocitos malignos<sup>59</sup>. Por otra parte, Matthay *et al.* investigaron hace tres décadas liposomas con anticuerpos en las líneas celulares de la leucemia pediátrica y presentaron los posibles beneficios clínicos derivados de una mejor penetración intracelular<sup>60</sup>.

Los enfoques mencionados anteriormente solo son una pequeña muestra de la gran cantidad de estudios existentes sobre NPs en este campo pero sería conveniente señalar que en muchas ocasiones la distinción entre la investigación sobre la leucemia adulta y la infantil puede resultar ambigua. La mayoría de estas publicaciones describe el potencial de los nanomedicamentos para mejorar la eficacia terapéutica de fármacos antitumorales y para minimizar las toxicidades en la leucemia pediátrica. Sin embargo, es difícil esclarecer si las formulaciones propuestas son clínicamente relevantes o si proporcionan un beneficio específico a los niños afectados por la enfermedad en comparación con la habitual extrapolación terapéutica de los adultos. En el mejor de los escenarios, los modelos animales empleados se basan en roedores xenotransplantados con células leucémicas pediátricas, en los cuales la toxicidad a largo plazo no puede ser evaluada. Además, la principal preocupación de los facultativos sigue siendo el lograr un consenso global en el ajuste de la dosis de quimioterapia en niños. Afortunadamente, los avances de la última década han conseguido aumentar de manera significativa las tasas de supervivencia. Es por eso que las estrategias terapéuticas planteadas tienen que aportar pruebas sólidas para atraer la atención de los oncólogos pediátricos para así poder modi-

ficar los protocolos establecidos. En cualquier caso, a diferencia de los adultos, la población pediátrica sigue estando en desventaja, ya que más del 50% de los pacientes tratados con antraciclinas desarrollarán anomalías cardíacas a largo plazo, mientras que el 10% de los niños que han sido expuestos a una dosis acumulativa de antraciclinas superior a 300 mg/m<sup>2</sup> desarrollarán insuficiencia cardíaca congestiva<sup>61,62</sup>. Además, un reciente estudio ha registrado por primera vez el rendimiento neurocognitivo en supervivientes de leucemia infantil que fueron tratados con metotrexato vía intratecal<sup>63</sup>. Aunque este tipo de quimioterapia profiláctica dirigida al SNC evita recaídas y aumenta la supervivencia, el estudio revela que los supervivientes de leucemia infantil presentan importantes secuelas neurocognitivas tardías. Por el momento, las oportunidades más realistas para estos niños residen específicamente en la consolidación de nanocompuestos cargados con antraciclinas, metotrexato o taxanos, entre otros. De hecho, cuando estos fármacos están nanoencapsulados han demostrado reducir la toxicidad cardíaca y neurológica al no acumularse en estos tejidos<sup>61</sup>.

La nanotecnología también está siendo investigada para el tratamiento de los linfomas refractarios y agresivos. La estrecha relación de los mismos con la LLA ha respaldado el desarrollo de nanomedicamentos para combatir los cánceres linfoides en general. El uso de antraciclinas como DOX en linfomas es indispensable debido a su alta eficacia antitumoral; sin embargo, su uso prolongado implica varios riesgos. Para mejorar la seguridad de la antraciclina, diversos estudios han encapsulado esta molécula en nanotransportadores, debido a que con la encapsulación de DOX se reduce drásticamente la toxicidad cardíaca<sup>64</sup>. Aunque las tasas de supervivencia se han incrementado de manera significativa con la implementación del protocolo francés LMB 96, los supervivientes de LH y de LNH, después de los tratamientos, están en riesgo de

sufrir leucemias secundarias, cáncer de mama, mielodipresión y complicaciones cardíacas tardías <sup>65-67</sup>. Actualmente, el principal reto para los oncólogos pediátricos es reducir la agresividad de la radioterapia y de la quimioterapia para evitar las mencionadas complicaciones a largo plazo. Los nanomedicamentos podrían ayudar a mantener las concentraciones terapéuticas de los fármacos citotóxicos por debajo del umbral tóxico durante períodos de tiempo prolongados. En este contexto, la encapsulación de antraciclinas podría ser la estrategia terapéutica óptima para administrar terapias sin comprometer la salud de los niños a largo plazo.

La singularidad del tejido linfoide maligno ha llevado a diseñar nanomedicamentos para aumentar la selectividad del fármaco, lo cual sería óptimo en el caso de tumores difusos como los linfomas, especialmente cuando la quimioterapia tradicional no es capaz de lograr una remisión completa. El rituximab integra la primera generación de anticuerpos aprobados para el tratamiento de LNH. Así pues, Wu *et al.* conjugaron el fragmento Fab del rituximab con liposomas cargados con DOX<sup>68</sup>. Ensayos de biodistribución *in vivo* han demostrado una fuerte acumulación de liposomas en el tejido tumoral, lo cual sugiere que esta formulación puede ser un candidato potencial para el tratamiento de los niños con LNH.

## ***CONCLUSIONES***

El cáncer sigue siendo la primera causa de muerte infantil por enfermedad en los países desarrollados.

A pesar de los recientes avances en nanotecnología para tratar cánceres adultos, estas estrategias aún no están disponibles para su uso en oncología pediátrica. Habitualmente, los cánceres infantiles son tratados mediante la administración de agentes quimioterapéuticos que originariamente habían sido diseñados para tratar cánceres adultos y cuyos regímenes fueron modificados posteriormente para su uso en pediatría. No obstante, puesto que los niños aún están en fase de crecimiento, puede que respondan de manera diferente a estos tratamientos. Lamentablemente, los supervivientes pueden experimentar problemas de salud derivados del tratamiento a largo plazo: alrededor del 70% de los supervivientes de cáncer infantil sufrirán efectos secundarios, incluido la aparición de cánceres secundarios.

Mediante la reducción de toxicidad, la nanomedicina permite utilizar mayores dosis, contribuyendo a un tratamiento más efectivo y a una mejora de la calidad de vida de estos niños. Sin embargo, su aplicación es incierta y, en la actualidad, solo unos pocos nanomedicamentos se encuentran en ensayos clínicos en fase III.

Pese a que estos nanomedicamentos podrían ofrecer nuevas oportunidades para pacientes con pronóstico comprometido, tales tratamientos aún tienen que demostrar evidencias sólidas de su mejora terapéutica antes de introducirse en los protocolos terapéuticos actuales. En ocasiones, las pruebas preclínicas *in vivo* no son suficien-

tes para validar los resultados debido a que los modelos animales no son estrictamente pediátricos. La mayor parte de estos modelos son incapaces de reproducir correctamente la enfermedad en niños y, además, las toxicidades tardías a largo plazo no son evaluadas. En ese sentido, pese a haber demostrado ser herramientas potentes contra el cáncer, habría que cuestionarse si estos enfoques nanotecnológicos cumplen realmente con los criterios necesarios para el tratamiento del cáncer infantil. Por esta razón, resulta imprescindible una colaboración más estrecha entre investigadores, oncólogos pediátricos y clínicos para poder diseñar las estrategias más apropiadas.

La investigación preclínica y clínica de nanomedicamentos muestra un pronunciado desequilibrio entre adultos y niños, y no hay que olvidar que la extrapolación terapéutica de adultos a niños no siempre genera buenos resultados. La situación es especialmente preocupante por ejemplo en cánceres cerebrales pediátricos, donde la ineficacia de las terapias acarrea muchas muertes infantiles. Teniendo en consideración todo lo mencionado anteriormente, debería llamar nuestra atención la falta de nanomedicamentos para cánceres infantiles. Aunque muchas nanoformulaciones han demostrado una mejora terapéutica sustancial, su futura consolidación para cáncer pediátrico depende de que se superen algunos de los factores identificados.

**Tabla 1.** Tabla resumen de las nanomedicinas estudiadas en cánceres pediátricos

%	Cánceres hematológicos	Tumores del SNC	Tumores embrionarios*	Tumores óseos
Prevalencia	45	21	20	10
Tasa de supervivencia a 5 años	82	75	85	73
Nanomedicamentos investigados	39	11	21	28

\* (del sistema nervioso no central)

## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Martin, J. A., Kochanek, K. D., Strobino, D. M., Guyer, B. & MacDorman, M. F. Annual summary of vital statistics--2003. *Pediatrics* **115**, 619–634 (2005).
2. Murphy, S. L., Xu, J. & Kochanek, K. D. Deaths: final data for 2010. *Natl. Vital Stat. Rep.* **61**, 1–117 (2013).
3. Children first. *Nat. Med.* **23**, 1005–1005 (2017).
4. Pritchard-Jones, K. et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol.* **14**, e95–e103 (2013).
5. Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B. & Jemal, A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* **64**, 83–103 (2014).
6. Steliarova-Foucher, E. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* **18**, 719–731 (2017).
7. Gibson, T. M. & Robison, L. L. Impact of Cancer Therapy-related exposures on late mortality in childhood cancer survivors. *Chem. Res. Toxicol.* **28**, 31–37 (2015).
8. Robison, L. L. & Hudson, M. M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat. Rev. Cancer* **14**, 61–70 (2014).

9. Maharaj, A. R. & Edginton, A. N. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation in pediatric drug development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* **3**, 148 (2014).
10. Leeder, J. S., Kearns, G. L., Spielberg, S. P. & van den Anker, J. Understanding the relative roles of pharmacogenetics and ontogeny in pediatric drug development and regulatory science. *J. Clin. Pharmacol.* **50**, 1377–87 (2010).
11. Peer, D. *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol.* **2**, 751–760 (2007).
12. Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R. & Farokhzad, O. C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Cancer* **17**, 20–37 (2016).
13. Jiang, W. *et al.* Lessons from immuno-oncology: a new era for cancer nanomedicine? *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 369–370 (2017).
14. Mura, S., Nicolas, J. & Couvreur, P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat. Mater.* **12**, 991–1003 (2013).
15. Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y. & Hori, K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J. Control. Release* **65**, 271–84 (2000).
16. Karageorgis, A. *et al.* An MRI-based classification scheme to predict passive access of 5 to 50-nm large nanoparticles to tumors. *Sci. Rep.* **6**, 21417 (2016).
17. Bergovec, M. *et al.* Epidemiology of musculoskeletal tumors in a national referral orthopedic department. A study of 3482 cases. *Cancer Epidemiol.* **39**, 298–302 (2015).
18. Yang, J. & Zhang, W. New molecular insights into osteosarcoma targeted therapy. *Curr. Opin. Oncol.* **25**, 398–406 (2013).

19. Jaffe, N. & Gorlick, R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease--time for final acceptance. *J. Clin. Oncol.* **26**, 4365–6 (2008).
20. Ray, S., Saha, S., Sa, B. & Chakraborty, J. In vivo pharmacological evaluation and efficacy study of methotrexate-encapsulated polymer-coated layered double hydroxide nanoparticles for possible application in the treatment of osteosarcoma. *Drug Deliv. Transl. Res.* **7**, 259–275 (2017).
21. González-Fernández, Y. *et al.* Doxorubicin and edelfosine lipid nanoparticles are effective acting synergistically against drug-resistant osteosarcoma cancer cells. *Cancer Lett.* **388**, 262–268 (2017).
22. Kager, L., Pötschger, U. & Bielack, S. Review of mifamurtide in the treatment of patients with osteosarcoma. *Ther. Clin. Risk Manag.* **6**, 279–86 (2010).
23. Low, S. A. & Kopeček, J. Targeting polymer therapeutics to bone. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **64**, 1189–204 (2012).
24. Rudnick-Glick, S., Corem-Salkmon, E., Grinberg, I. & Margel, S. Targeted drug delivery of near IR fluorescent doxorubicin-conjugated poly(ethylene glycol) bisphosphonate nanoparticles for diagnosis and therapy of primary and metastatic bone cancer in a mouse model. *J. Nanobiotechnology* **14**, 80 (2016).
25. Yin, Q. *et al.* Pamidronate functionalized nanoconjugates for targeted therapy of focal skeletal malignant osteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, E4601-9 (2016).
26. Morton, S. W. *et al.* Osteotropic therapy via targeted layer-by-layer nanoparticles. *Adv. Healthc. Mater.* **3**, 867–75 (2014).



27. Ni, M. *et al.* Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles conjugated with CD133 aptamers for targeted salinomycin delivery to CD133+ osteosarcoma cancer stem cells. *Int. J. Nanomedicine* **10**, 2537–54 (2015).
28. Dhule, S. S. *et al.* The combined effect of encapsulating curcumin and C6 ceramide in liposomal nanoparticles against osteosarcoma. *Mol. Pharm.* **11**, 417–27 (2014).
29. Wang, Y. *et al.* In vitro and in vivo mechanism of bone tumor inhibition by selenium-doped bone mineral nanoparticles. *ACS Nano* **10**, 9927–9937 (2016).
30. Arndt, C. A. S., Rose, P. S., Folpe, A. L. & Laack, N. N. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin. Proc.* **87**, 475–87 (2012).
31. Redini, F. & Heymann, D. Bone tumor environment as a potential therapeutic target in Ewing sarcoma. *Front. Oncol.* **5**, 279 (2015).
32. Houghton, P. J. *et al.* Initial testing (stage 1) of the tubulin binding agent nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel (Abraxane®) by the Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP). *Pediatr. Blood Cancer* **62**, 1214–21 (2015).
33. Sturm, D., Pfister, S. M. & Jones, D. T. W. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J. Clin. Oncol.* **35**, 2370–2377 (2017).
34. Jones, C. *et al.* Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro. Oncol.* **19**, 153–161 (2017).
35. Mueller, S. & Chang, S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics* **6**, 570–586 (2009).

36. Chow, E. K.-H. & Ho, D. Cancer nanomedicine: from drug delivery to imaging. *Sci. Transl. Med.* **5**, 216rv4 (2013).
37. Bredlau, A. L., Dixit, S., Chen, C. & Broome, A.-M. Nanotechnology applications for diffuse intrinsic pontine glioma. *Curr. Neuropharmacol.* **15**, 104–115 (2017).
38. Li, S. *et al.* Transferrin conjugated nontoxic carbon dots for doxorubicin delivery to target pediatric brain tumor cells. *Nanoscale* **8**, 16662–16669 (2016).
38. Xu, J., Margol, A., Asgharzadeh, S. & Erdreich-Epstein, A. Pediatric brain tumor cell lines. *J. Cell. Biochem.* **116**, 218–24 (2015).
39. Massimino, M. *et al.* Childhood medulloblastoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **105**, 35–51 (2016).
40. Catanzaro, G. *et al.* Albumin nanoparticles for glutathione-responsive release of cisplatin: New opportunities for medulloblastoma. *Int. J. Pharm.* **517**, 168–174 (2017).
41. Andriyanov, A. V *et al.* Therapeutic efficacy of combined PEGylated liposomal doxorubicin and radiofrequency ablation: comparing single and combined therapy in young and old mice. *J. Control. Release* (2017). doi:10.1016/j.jconrel.2017.02.018
42. Luksch, R. *et al.* Neuroblastoma (peripheral neuroblastic tumours). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **107**, 163–181 (2016).
43. Applebaum, M. A. *et al.* Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the international neuroblastoma risk group project. *Eur. J. Cancer* **72**, 177–185 (2017).

44. Zhen, X., Wang, X., Xie, C., Wu, W. & Jiang, X. Cellular uptake, antitumor response and tumor penetration of cisplatin-loaded milk protein nanoparticles. *Biomaterials* **34**, 1372–1382 (2013).
45. Jung, J. Human tumor xenograft models for preclinical assessment of anticancer drug development. *Toxicol. Res.* **30**, 1–5 (2014).
46. Teitz, T. *et al.* Preclinical models for neuroblastoma: establishing a baseline for treatment. *PLoS One* **6**, e19133 (2011).
47. Tonini, G. P. *et al.* MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children. *J. Clin. Oncol.* **15**, 85–93 (1997).
48. Padovan-Merhar, O. M. *et al.* Enrichment of targetable mutations in the relapsed neuroblastoma genome. *PLoS Genet.* **12**, e1006501 (2016).
49. Dimaras, H. *et al.* Retinoblastoma. *Lancet (London, England)* **379**, 1436–46 (2012).
50. Ahmed, F., Ali, M. J. & Kondapi, A. K. Carboplatin loaded protein nanoparticles exhibit improve anti-proliferative activity in retinoblastoma cells. *Int. J. Biol. Macromol.* **70**, 572–582 (2014).
51. Li, Y. *et al.* Antitumor activity of celastrol nanoparticles in a xenograft retinoblastoma tumor model. *Int. J. Nanomedicine* **7**, 2389 (2012).
52. Hayden, B. C. *et al.* Pharmacokinetics of systemic versus focal carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **45**, 3644 (2004).

53. Shields, C. L. *et al.* Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: outcomes before and during the intravitreal chemotherapy Era. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **53**, 275–284 (2016).
54. Kalita, D., Shome, D., Jain, V. G., Chadha, K. & Bellare, J. R. In vivo Intraocular distribution and safety of periocular nanoparticle carboplatin for treatment of advanced retinoblastoma in humans. *Am. J. Ophthalmol.* **157**, 1109–1115.e2 (2014).
55. Krishnan, V. *et al.* Dexamethasone-loaded block copolymer nanoparticles induce leukemia cell death and enhance therapeutic efficacy: A novel application in pediatric nanomedicine. *Mol. Pharm.* **10**, 2199–2210 (2013).
56. Egusa, S., Ebrahim, Q., Mahfouz, R. Z. & Saunthararajah, Y. Ligand exchange on gold nanoparticles for drug delivery and enhanced therapeutic index evaluated in acute myeloid leukemia models. *Exp. Biol. Med.* **239**, 853–861 (2014).
57. Liu, S.-G. *et al.* Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* **8**, 37761–37772 (2017).
58. Schmiegelow, K. *et al.* Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* **17**, e231–e239 (2016).
59. Basha, R., Sabnis, N., Heym, K., Bowman, W. P. & Lacko, A. G. Targeted nanoparticles for pediatric leukemia therapy. *Front. Oncol.* **4**, 101 (2014).
60. Matthay, K. K. *et al.* Role of ligand in antibody-directed endocytosis of liposomes by human T-leukemia cells. *Cancer Res.* **49**, 4879–86 (1989).

61. Elens, I. *et al.* Neurocognitive sequelae in adult childhood leukemia survivors related to levels of phosphorylated tau. *J. Natl. Cancer Ins.* **109**, doi: 10.1093/jnci/djw321 (2017).
62. Sieswerda, E., Kremer, L. C. M., Caron, H. N. & van Dalen, E. C. The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: a systematic review. *Eur. J. Cancer* **47**, 2000–8 (2011).
63. Dillenburg, R. F., Nathan, P. & Mertens, L. Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. *Eur. J. Pediatr.* **172**, 1149–60 (2013).
64. Hira, S. K., Mishra, A. K., Ray, B. & Manna, P. P. Targeted delivery of doxorubicin-loaded poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-b-poly (N-vinylpyrrolidone) micelles enhances antitumor effect in lymphoma. *PLoS One* **9**, e94309 (2014).
65. Nagpal, P. *et al.* Pediatric Hodgkin lymphoma– biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget* **7**, 67551–67573 (2015).
66. Minard-Colin, V. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* **33**, 2963–2974 (2015).
67. von der Weid, N. X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support. Care Cancer* **16**, 339–345 (2008).
68. Wu, C. *et al.* Potentiating antilymphoma efficacy of chemotherapy using a liposome for integration of CD20 targeting, ultra-violet irradiation polymerizing, and controlled drug delivery. *Nanoscale Res. Lett.* **9**, 447 (2014).