



Revisión

El futuro de la medicina clínica hacia nuevas terapias: terapia celular, génica y nanomedicina

Patricia Gálvez, Adolfin Ruiz y Beatriz Clares *

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de noviembre de 2010

Aceptado el 14 de diciembre de 2010

On-line el 11 de marzo de 2011

Palabras clave:

Terapia celular
Terapia génica
Nanomedicina
Nanotecnología

Keywords:

Cell therapy
Gene therapy
Nanomedicine
Nanotechnology

RESUMEN

Las terapias avanzadas aportan un nuevo concepto de medicamento personalizado de origen autólogo, alogénico o xenogénico, basado en células (terapia celular), genes (terapia génica) o tejidos (ingeniería tisular), que, junto a los nanosistemas, ofrecen avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. En esta revisión se describirán los fundamentos y campos de actuación de la terapia celular, génica y nanomedicina.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The future of new therapies in clinical medicine

ABSTRACT

Advanced therapies provide a new concept of personalized medicament of autologous, allogeneic or xenogeneic origin, based on cells (cell therapy), genes (gene therapy) or tissues (tissue engineering), which, together with nanosystems, provide new advances in the diagnosis, prevention and treatment of diseases. The basis and different fields of action of cell therapy, gene therapy and nanomedicine are described in this review.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El desarrollo tecnológico y los avances aportados por la industria biotecnológica¹ en la última década han dado lugar a nuevos fármacos y empleo de métodos de transferencia génica², técnicas de imagen molecular³, reprogramación celular y/o transdiferenciación⁴, abriendo un camino de nuevas terapias para una medicina más racional y personalizada. Actualmente, existen terapias incipientes con gran potencial de desarrollo.

Terapia celular

Tiene por objetivo reparar, reemplazar o recuperar la función biológica de un tejido u órgano dañado⁵, utilizando para ello células vivas. Se basa en la utilización en clínica de células madre, cuyas principales características son su capacidad de autorrenovación y la potencialidad de diferenciarse a células especializadas⁶.

Según su potencial de diferenciación se clasifican en⁷: *totipotenciales*, *pluripotenciales* y *multipotenciales*.

Se han encontrado células madre adultas en médula ósea, cordón umbilical, sangre, córnea, retina, cerebro, músculo esquelético, tejido adiposo, pulpa dental, hígado, piel y epitelio gastrointestinal. En este sentido, cabe destacar los avances científicos llevados a cabo en los siguientes tipos celulares:

- Hematopoyéticas, que son las más estudiadas y mejor caracterizadas; el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha demostrado que existen células madre multipotenciales hematopoyéticas en la médula ósea y en la sangre periférica.
- Mesenquimales (MSC), que son las células del estroma no hematopoyéticas, capaces de diferenciarse y contribuir a la regeneración de tejidos (hueso, cartílago, músculo, ligamento, tendón y tejido adiposo⁸).
- Embrionarias, que se obtienen de la masa celular interna de un blastocisto⁹; se diferencian *in vitro*, sin pérdida de pluripotencialidad, generando la mayoría de los linajes somáticos, incluyendo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizclares@ugr.es (B. Clares).

Tabla 1

Resumen de los trastornos patológicos en los que se centran los ensayos clínicos en terapia celular

Trastorno	Tratamiento celular
Infarto de miocardio	Células musculares o mioblastos
Infarto de miocardio	Células madre hematopoyéticas
Patología corneal	Células limboconiales
Patología de suelo pelviano	Mioblastos esqueléticos
Isquemia crítica crónica de miembros inferiores	Células mesenquimales
Isquemia crítica crónica de miembros inferiores en pacientes diabéticos	Células CD133+
Vitíligo	Melanocitos
Tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped	Células mesenquimales
Fístula perianal	Células mesenquimales
Esclerosis múltiple	Células mesenquimales
Glioblastoma multiforme	Células dendríticas
Angiogénesis	Células CD133+
Cirrosis hepática	Hepatocitos

los cardiovasculares. Su uso conlleva gran controversia científica¹⁰ y bioética, y por tanto su traslación a la clínica está impedida.

- Células IP (pluripotentes inducidas), que son células adultas diferenciadas y especializadas a las que se ha reprogramado y convertido en células madre pluripotentes, comportándose como células madre embrionarias con nuevas perspectivas para la terapia celular y génica¹¹.

Tanto regeneración como diferenciación están reguladas por señales inter e intracelulares¹², haciendo de ellas una herramienta crucial para el desarrollo de las terapias avanzadas en enfermedades, para las cuales los tratamientos convencionales no son eficaces: disfunciones hormonales¹³ (diabetes mellitus tipo 1¹⁴ o déficit en la hormona del crecimiento), lesiones cardiovasculares¹⁵ (insuficiencia cardíaca congestiva¹⁶, enfermedad arterial periférica¹⁷, infarto de miocardio¹⁸, pacientes trasplantados¹⁹), enfermedades neurodegenerativas²⁰ (Parkinson, Alzheimer, corea de Huntington), lesiones osteoarticulares^{21,22}, distrofias musculares²³ o lesiones en las que hay que regenerar el epitelio, como la fístula perianal (tabla 1).

Esta aparente variedad informa de cómo los principios subyacentes de la terapia celular son comunes, de ahí las ventajas de abordar su investigación, desarrollo e implementación clínica de forma conjunta.

Terapia génica

La "terapia génica" (somática o germinal), definida como el tratamiento de una enfermedad a través de la manipulación genética, consiste en transferir al organismo el material genético corregido con la finalidad de prevenir o tratar enfermedades²⁴. El gen terapéutico se puede aplicar en el órgano afectado o administrar el complejo gen/vehículo por vía sistémica (*in vivo*) o, alternativamente, se aíslan las células del paciente, se corrige la mutación y se le vuelven a administrar (*ex vivo*) (fig. 1).

Los tipos de terapia génica que se realizan en estos momentos son: suplementación génica positiva o negativa, supresión génica y destrucción autolítica²⁵. Sólo una pequeña fracción de los ensayos de terapia génica va dirigida a corregir defectos monogénicos. Asimismo, la mayoría de los ensayos se centran en reparar mutaciones adquiridas a lo largo de la vida del individuo y que conducen a trastornos tan dispares como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Hasta el momento los ensayos clínicos en terapia génica se han realizado en pacientes con diabetes mellitus, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, leucemia o infarto de miocardio²⁶⁻²⁸, entre otros.

Uno de los principales problemas de la terapia génica es encontrar un vector adecuado (vírico o no vírico) que sea seguro y eficaz. Sin embargo, los vectores actualmente disponibles (basados en el virus de la leucemia murina de Moloney, o el virus de la

inmunodeficiencia humana²⁹) confieren una expresión débil y transitoria de los genes terapéuticos y, además, se asocian con trastornos oncogénicos e inmunológicos que suscitan la aparición de anticuerpos neutralizantes que pueden inhibir la reinoculación del vector, o respuestas celulares que pueden eliminar las células que expresan el transgen. No obstante, las funciones del sistema inmunitario pueden ser aprovechadas en aproximaciones de terapia génica para vacunar contra microorganismos patógenos o para eliminar células tumorales. A este respecto, cada vez es más evidente que el éxito de este tipo de tratamientos depende en gran medida de interacciones con el sistema inmune, de forma que tanto la formación de anticuerpos como la inducción de respuestas celulares pueden actuar a favor o en contra de la terapia génica. Por ello, se podrían definir dos áreas principales de investigación: estrategias que eliminen respuestas inmunes no deseadas contra vectores y transgenes (inmunosupresión e inducción de tolerancia), y estrategias para inducir respuestas inmunes más potentes y duraderas contra patógenos y tumores.

Cabe destacar los logros conseguidos en esta disciplina mediante el uso de células madre. El estudio de células madre hematopoyéticas (HSC) dirigido a la transferencia de genes se trata de una estrategia terapéutica para el tratamiento de una serie de trastornos causados por defectos hematopoyéticos de un único gen, especialmente para algunas inmunodeficiencias primarias³⁰.

Los estudios actuales se basan en la transferencia *ex vivo* de los genes terapéuticos en HSC autólogo. Las HSC implantadas fueron genéticamente modificadas; estos ensayos tuvieron éxito debido al

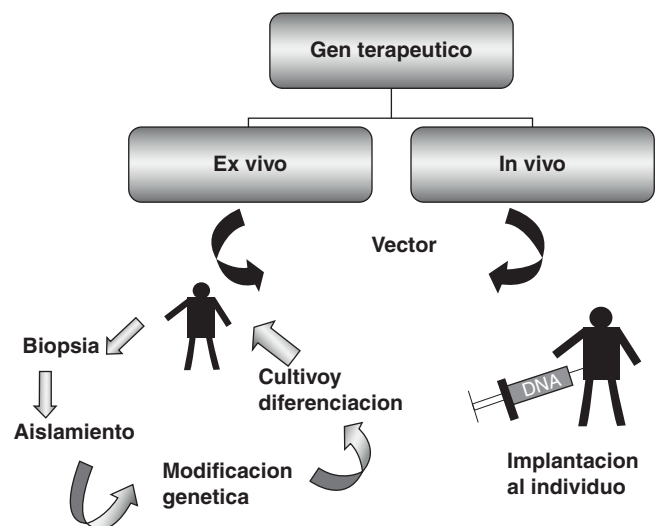


Figura 1. Esquema de las diferentes estrategias terapéuticas en terapia génica.

marcado selectivo del gen linfocitario precursor corregido que permite la reconstitución del sistema inmune³¹. En la última década, se han logrado importantes avances en el tratamiento de inmunodeficiencia combinada severa (SCID)-X1, la SCID deficiente en adenosina deaminasa (ADA), y la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Resultados de los ensayos de terapia génica en SCID han demostrado a largo plazo el restablecimiento de la competencia inmunológica y el beneficio clínico en más de 30 pacientes³².

Por último, es preciso resaltar las evidencias conseguidas en cuanto a que el genoma humano es sensible al entorno nutricional en un doble sentido: los nutrientes pueden regular los genes y, además, los genes influyen en el efecto de la dieta³³, lo que plantea nuevamente posibilidades sobre el metabolismo lipídico y, por tanto, sobre las enfermedades cardiovasculares.

Nanomedicina

Organismos como el *U.S. National Institute of Health*, la *U.K. Royal Society and Royal Academy of Engineering* y la *European Science Foundation* acuñaron el término de nanomedicina, cuyo objetivo 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". Precisamente, la Iniciativa Nacional Nanotecnológica (NNI) fue creada en el año 2001, con objeto de acelerar y explotar el progreso en la ciencia y la ingeniería de nanoestructuras.

La nanomedicina y nanotecnología están desarrollando investigaciones significativas, en la sensibilidad diagnóstica y

pronóstica³⁴, protección de tejidos trasplantados^{35,36} y farmacocinética del principio activo, aumentando su especificidad y eficacia³⁷.

Varias nanoplataformas como fullerenos, nanotubos, puntos cuánticos, nanoporos, dendrímeros, liposomas, nanoburbujas y nanopartículas están siendo estudiadas y/o ya comercializadas (fig. 2)³⁸.

Los liposomas³⁹ fueron los primeros nanosistemas, aunque su rápida degradación en el torrente circulatorio y su especificidad por el sistema retículo endotelial dio lugar al desarrollo de los llamados liposomas superficialmente modificados.

El uso clínico de liposomas abarca diferentes líneas de investigación, como el transporte de antiinfecciosos, ADN, oligonucleótidos, ribosomas y adyuvantes inmunológicos⁴⁰. Particularmente importante es pues la aplicación de los virosomas en vacunas ya comercializadas como la de la hepatitis B, fiebre amarilla, *Pseudomonas aeruginosa*, Difteria-Tétanos-Pertussis-Hepatitis B y Difteria-Tétanos-Pertussis-Haemofilus.

Como alternativa a la inestabilidad de los liposomas surgen las nanopartículas, bien nanoesferas constituídas por una matriz polimérica, bien nanocápsulas formadas por núcleo con cubierta polimérica. Los polímeros poliáctico, poliglucólico o quitosan han ganado importancia gracias a su atoxicidad, carácter promotor y versatilidad.

Por su parte, los dendrímeros se caracterizan por la existencia de un núcleo, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad, una zona intermedia de capas concéntricas o capas de amplificación y una superficie con un número previsto de grupos funcionales. Encontramos estudios con antivíricos, citostáticos, agentes de contraste, vacunas, terapia génica⁴¹⁻⁴³,

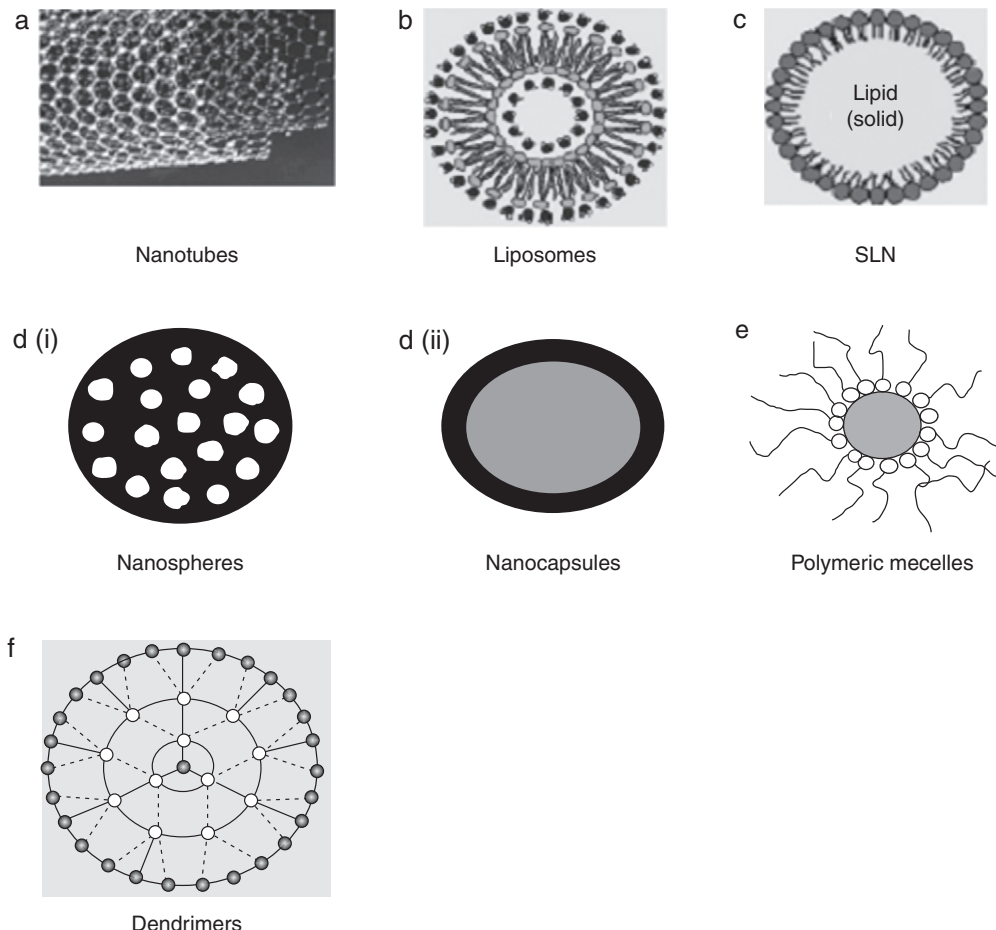


Figura 2. Nanovectores. a. Nanotubos. b. Liposomas. c. Nanopartículas lipídicas. d. (i) Nanoesferas. (ii) Nanocápsulas. e. Micelas poliméricas. f. Dendrímeros.

así como los compuestos de plomo para el desarrollo de fármacos frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)⁴⁴.

Interesantes también son las nanoestructuras de péptidos bioactivos por su potencial capacidad para combinar la bioactividad de objetivos múltiples de biocompatibilidad⁴⁵ en medicina regenerativa. Con este fin existen estudios de nanofibras con péptidos bioactivos para la reparación tisular en la enfermedad cardiovascular isquémica^{46,47}.

Diversas enfermedades son objetivo de nanovehículos⁴⁸, aunque es el cáncer la que destaca en el campo de la nanotecnología. En este sentido se están desarrollando nuevos métodos que eliminan resistencias⁴⁹⁻⁵¹, para detección y diagnóstico⁵²⁻⁵⁴, con encapsulación de distintos anticancerosos⁵⁵⁻⁵⁷ y con empleo de nanopartículas de oro⁵⁸ o liposomas magnéticos⁵⁹ como sistemas transportadores inteligentes.

Conclusiones

La caracterización preclínica de las formas de dosificación revisadas en este trabajo es compleja por la variedad de materiales, propiedades superficiales, reactividad, y la tarea de rastrear los componentes individuales o compuestos en estudios *in vivo*.

Aunque aún persisten grandes problemas para alcanzar el potencial terapéutico que ofrecen todos los sistemas que componen las nuevas terapias avanzadas, existe una esperanza generalizada de que todos ellos presentarán un gran beneficio en la terapéutica actual y futura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alarcón ME. Functional genomics in the study of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003;2 Suppl 4:177-80.
- Arber W. Genetic engineering compared to natural genetic variations. *N Biotechnol*. 2010;21.
- Gaertner FC, Schwaiger M, Beer AJ. Molecular imaging of alfavbeta expression in cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54 Suppl 3:309-26.
- Do JT, Schöler HR. Cell fusion-induced reprogramming. *Methods Mol Biol*. 2010;636:179-90.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007;25 Suppl 11:2739-49.
- Brignier AC, Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125 Suppl 2:336-44.
- Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol*. 2002;30:896-904.
- Ito T, Itakura S, Todorov I, Rawson J, Asari S, Shintaku J, et al. Mesenchymal stem cell and islet co-transplantation promotes graft revascularization and function. *Transplantation*. 2010;89 Suppl 12:1438-45.
- Cockburn K, Rossant J. Making the blastocyst: lessons from the mouse. *J Clin Invest*. 2010;120 Suppl 4:995-1003.
- Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JA, Ware CB, Masino A, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *Faseb J*. 2007;7:1345-57.
- Nakayama M. Cell Therapy Using Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells Meets Next-Next Generation DNA Sequencing Technology. *Curr Genomics*. 2009;10 Suppl 5:303-5.
- Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: Stem cells and their niches. *Science*. 2000;287:1427-30.
- Zhao Y, Mazzone T. Human cord blood stem cells and the journey to a cure for type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. 2010;10 Suppl 2:103-7.
- Perl L, Weissler A, Mekori YA, Mor A. Cellular therapy in 2010: focus on autoimmune and cardiac diseases. *Isr Med Assoc J*. 2010;2:110-5.
- Perl L, Weissler A, Mekori YA, Mor A. Cellular therapy in 2010: focus on autoimmune and cardiac diseases. *Isr Med Assoc J*. 2010;12 Suppl 2:110-5.
- Sürder D, Schwitzer J, Moccetti T, Astori G, Rufibach K, Plein S, et al. Cell-based therapy for myocardial repair in patients with acute myocardial infarction: rationale and study design of the SWISS multicenter Intracoronary Stem cells Study in Acute Myocardial Infarction (SWISS-AMI). *Am Heart J*. 2010;158-64.
- Lara R, Lozano P, Cordobés J. Nuevos tratamientos de la enfermedad arterial periférica oclusiva no revascularizable: angiogenia terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 17:665-9.
- Cook MM, Kollar K, Brooke GP, Atkinson K. Cellular therapy for repair of cardiac damage after acute myocardial infarction. *Int J Cell Biol*. 2009;2009:906507.
- Schoenhard JA, Hatzopoulos AK. Stem Cell Therapy: Pieces of the Puzzle. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;1:49-60.
- Park DH, Eve DJ, Chung YG, Sanberg PR. Regenerative medicine for neurological disorders. *Scientific World Journal*. 2010;10:470-89.
- Teo AK, Vallier L. Emerging use of stem cells in regenerative medicine. *Biochem J*. 2010;428 Suppl 1:11-23.
- Lee JK, Jin HK, Endo S, Schuchman EH, Carter JE, Bae JS. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses. *Stem Cells*. 2010;28 Suppl 2:329-43.
- Meregalli M, Farini A, Parolini D, Maciotta S, Torrente Y. Stem cell therapies to treat muscular dystrophy: progress to date. *BioDrugs*. 2010;24 Suppl 4:237-47.
- Gene therapy: concepts and methods. Few applications so far. *Prescrire Int*. 2009;104:276-79.
- Fischer A, Hacein-Bey S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:615-21.
- Niu L, Xu YC, Dai Z, Tang HQ. Gene therapy for type 1 diabetes mellitus in rats by gastrointestinal administration of chitosan nanoparticles containing human insulin gene. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4209-15.
- Lavu M, Gundewar S, Lefer DJ. Gene therapy for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2010.
- Tan L, Xu B, Liu R, Liu H, Tan H, Huang W. Gene therapy for acute myeloid leukemia using sindbis vectors expressing a fusogenic membrane glycoprotein. *Cancer Biol Ther*. 2010;9 Suppl 5:358-61.
- Pfeifer A, Brandon EP, Kootstra N, Gage FH, Verma IM. Delivery of the Cre recombinase by a self-deleting lentiviral vector: efficient gene targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:11450-5.
- Hall PA, Reis-Filho JS, Tomlinson IP, Poulson R. An introduction to genes, genomes and disease. *J Pathol*. 2010;2:109-13.
- Persons DA. Hematopoietic stem cell gene transfer for the treatment of hemoglobin disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;1:690-7.
- Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. 20 years of gene therapy for SCID. *Nat Immunol*. 2010;6:457-60.
- Pérez P, López J, Ordovás JM, Pérez F. Nutrición en la era de la genómica: hacia una alimentación personalizada. *Med Clin (Barc)*. 2008;130 Suppl 3:103-8.
- Alvarez-Salas LM. Nucleic acids as therapeutic agents. *Curr Top Med Chem*. 2008;8 Suppl 15:1379-404.
- Desai TA. Microfabrication technology for pancreatic cell encapsulation. *Expert Opin Biol Ther*. 2002;6:633-46.
- Leoni L, Desai TA. Nanoporous biocapsules for the encapsulation of insulinoma cells: biotransport and biocompatibility considerations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48:1335-41.
- Freitas RA. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *J Comput Theor Nanosci*. 2005;2:1-25.
- Rawat M, Singh D, Saraf S, Saraf S. Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs. *Biol Pharm Bull*. 2006;29 Suppl 9:1790-8.
- Mozafari MR. Nanoliposomes: preparation and analysis. *Methods Mol Biol*. 2010;605:29-50.
- Bacon A, Caparros-Wanderley W, Zadi B, Gregoriadis G. Induction of a cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to plasmid DNA delivered via Lipodine liposomes. *J Liposome Res*. 2002;12:173-82.
- Stiriba SE, Frey H, Haag R. Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy. *Angew Chem Int Ed*. 2002;41:1329-34.
- Nardin EH, Calvo-Calle JM, Oliveira GA, Nussenzweig RS, Schneider M, Tiercy JM, et al. A totally synthetic polioxime malaria vaccine containing Plasmodium falciparum B cell and universal T cell epitopes elicits immune response in volunteers of diverse HLA types. *J Immunol*. 2001;166:481-9.
- Maksimenko AV, Mandrouguine V, Gottikh MB, Bertrand J, Majoral J, Malvy C. Optimization of dendrimer mediated gene transfection by anionic oligomers. *J Gene Med*. 2003;5:61-71.
- Doménech R, Abian O, Bocanegra R, Correa J, Sousa-Herves A, Riguera R, et al. Dendrimers as potential inhibitors of the dimerization of the capsid protein of HIV-1. *Biomacromolecules*. 2010;8:2069-78.
- Webber MJ, Kessler JA, Stupp SI. Emerging peptide nanomedicine to regenerate tissues and organs. *J Intern Med*. 2010;1:71-88.
- Gil PR, Huhn D, Mercato LL, Sasse D, Parak WJ. Nanopharmacy: Inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds. *Pharmacol Res*. 2010;2:115-25.
- Chow LW, Wang LJ, Kaufman DB, Stupp SI. Self-assembling nanostructures to deliver angiogenic factors to pancreatic islets. *Biomaterials*. 2010;24:6154-61.
- Murday JS, Siegel RW, Stein J, Wright JF. Translational nanomedicine: status assessment and opportunities. *Nanomedicine*. 2009;3:251-73.
- Yokoyama M, Opanasopit P, Okano T, Kawano K, Maitani Y. Polymer design and incorporation methods for polymeric micelle carrier system containing water-insoluble anti-cancer agent camptothecin. *J Drug Targeting*. 2004;12:373-84.
- Dong X, Mumper RJ. Nanomedical strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress. *Nanomedicine*. 2010;4:597-615.
- Nie S. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. *Nanomedicine*. 2010;4:523-8.

52. Klibanov AL. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol*. 2006;41:354–62.
53. Gao Z, Kennedy AM, Christensen DA, Rapoport NY. Drugloaded nano/microbubbles for combining ultrasonography and targeted chemotherapy. *Ultrasonics*. 2008;48:260–70.
54. Surendiran A, Sandhiya S, Pradhan SC, Adithan C. Novel applications of nanotechnology in medicine. *Indian J Med Res*. 2009;6:689–701.
55. Cuenca AG, Jiang H, Hochwald SN, Delano M, Cance WG, Grobmyer SR. Emerging implications of nanotechnology on cancer diagnostics and therapeutics. *Cancer*. 2006;107:459–66.
56. Aziz K, Nowsheen S, Georgakilas AG. Nanotechnology in Cancer Therapy: Targeting the Inhibition of Key DNA Repair Pathways. *Curr Mol Med*. 2010;10 Suppl 7:626–39.
57. Mawad D, Lauto A, Penciu A, Méhier H, Fenet B, Fessi H, et al. Synthesis and characterization of novel radiopaque poly (allyl amine) nanoparticles. *Nanotechnology*. 2010;21:335603–10.
58. Arvizo R, Bhattacharya R, Mukherjee P. Gold nanoparticles: opportunities and challenges in nanomedicine. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;6:753–63.
59. Dandamudi S, Campbell RB. Development and characterization of magnetic cationic liposomes for targeting tumor microvasculature. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768:427–38.