



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CENTRO DE NANOCIENCIAS Y NANOTECNOLOGÍA

*Nanoterapia para el diagnóstico y tratamiento
del cáncer de mama metastásico*

TESIS

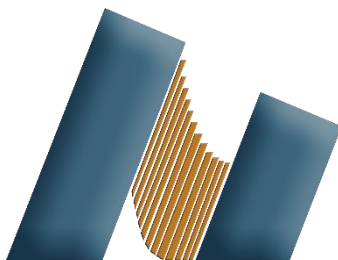
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NANOTECNOLOGÍA

P R E S E N T A :

LETICIA ELIZABETH GALICIA GARCÍA

TUTOR:

DRA. PATRICIA JUÁREZ CAMACHO
Ensenada, Baja California Abril de 2022



Centro de Nanociencias y Nanotecnología - UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

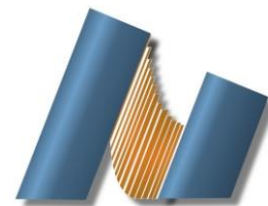
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
CENTRO DE NANOCIENCIAS Y NANOTECNOLOGÍA



LICENCIATURA EN NANOTECNOLOGÍA
EJE DE BIONANOTECNOLOGÍA

*NANOTERAPIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA
METASTÁSICO*

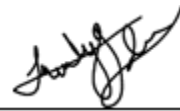
TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NANOTECNOLOGÍA

PRESENTA:
LETICIA ELIZABETH GALICIA GARCIA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. PATRICIA JUÁREZ CAMACHO

ENSENADA, BAJA CALIFORNIA ABRIL 2022

Hago constar que el trabajo que presento es de mi autoría y que todas las ideas, citas textuales, datos, ilustraciones, gráficas, etc. sacados de cualquier obra o debidas al trabajo de terceros, han sido debidamente identificados y citados en el cuerpo del texto y en la bibliografía y acepto que en caso de no respetar lo anterior puedo ser sujeto de sanciones universitarias. Afirmo que el material presentado no se encuentra protegido por derechos de autor y me hago responsable de cualquier reclamo relacionado con la violación de derechos de autor.



Leticia Elizabeth Galicia Garcia

*A mis Padres, Leticia y Alfredo
Por siempre apoyarme, acompañarme, alentarme,
orientarme y brindarme su amor.
Les amo*

Agradecimientos

A Dios, por ser mi fortaleza en todo momento, por su infinita bondad y amor.

A mi madre, Leticia, por ser una inspiración y un ejemplo a seguir para mí, por siempre brindarme su apoyo y ayudarme a cumplir mis sueños, por estar en los momentos más difíciles, y por siempre compartir toda mi dicha y felicidad, porque sin ella nada de esto sería posible. Gracias por ser una mujer tan fuerte, valiente y amorosa, eres una mujer digna de admirar. Nunca habrá palabras para agradecerle a Dios, por la maravillosa madre que me toco tener.

A mi padre, Alfredo, por siempre estar para mí, por motivarme a alcanzar mis anhelos, creer en mí y ser un buen padre. A mi hermano, Ruben, por ser mi primer mejor amigo y mi cómplice durante tantos años, por ser un ejemplo para mí y por siempre apoyarme en todos los aspectos de mi vida.

A Dra. Patricia Juárez Camacho, por ser mi asesora durante todo este proyecto, y también una gran maestra, por compartir conmigo todos sus conocimientos y enseñarme lo asombrosas y multifacéticas que pueden ser las mujeres en la ciencia. Siempre le estaré agradecida por dejarme unir a su grupo de investigación y poder comenzar mi carrera como científica. Muchas gracias por su paciencia, dedicación y apoyo incondicional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Centro de Nanociencias y Nanotecnología, por abrirme sus puertas y dejarme formarme como Nanotecnología dentro de sus instalaciones. A todos mis profesores de asignatura que me acompañaron durante los últimos 4 años de mi vida. En especial a la Dra. Gabriela Guzmán por ser mi maestra durante todos mis años de formación en el CNyN y mostrarme lo que ser un gran docente es; a la Dra. Ana Rodríguez por ser mi asesora durante el gran proyecto que fue OSOSO y demostrar que la innovación también es un campo espectacular, a la M. en C. Anaid Meza porque junto con la Dra. Ana me mostró por primera vez lo bonito que puede ser la bionanotecnología y encaminarme hacia este camino. Y a la Dra. Katrin Quester por apoyarme y alentarme para seguir continuando y cumpliendo todos mis sueños como científica.

Finalmente a todos mis amigos y compañeros de la Generación 7, por mostrarme desde el día uno, lo que es el trabajo en equipo y la amistad. A Jessica, Valeria, Eduardo y Mauricio por nunca dejarme abajo, por todas las risas, las pláticas, las lágrimas, pero sobre todo por mostrarme lo que un amigo puede ser.

Bien dicen que el esfuerzo y dedicación en una carrera es un ejemplo y consecuencia de las personas que están detrás. Solo queda agradecerles a todas las personas que de alguna manera me han apoyado, acompañado y motivado durante mis 22 años de vida. ¡Gracias!

Índice

1. Introducción.....	9
1.1. ¿Qué es el cáncer?.....	9
1.2. Cáncer de mama.....	9
1.3. Tratamientos actuales y la necesidad de nuevos tratamientos sitio específicos	11
1.4. La nanotecnología como una estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.....	12
2. Planteamiento del problema.....	14
3. Marco Teórico.....	16
3.1 Cáncer de mama.....	16
3.2 Establecimiento y progresión de la metástasis.....	17
3.3 El cáncer de mama metastásico	19
3.4 Uso de la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama	22
4. Antecedentes.....	24
4.1 Nanomoléculas más utilizadas en los tratamientos sitio específicos.....	24
4.2 Funcionalización de nanopartículas para la terapia dirigida a células cancerosas.....	29
5. Justificación.....	32
6. Preguntas de Investigación	33
7. Objetivos.....	32
6.1 Objetivo General.....	33
6.2 Objetivos específicos.....	33
8. Metodología.....	34
9. Resultados	35

9.1 ¿Qué tipo de nanopartículas se utilizan en los tratamientos para el cáncer de mama metastásico?.....	35
9.2 Funcionalización de las nanopartículas	39
9.3 Tratamiento de la metástasis.....	46
9.4 Nanoterapia dirigida.....	47
9.5 Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	53
9.5.1 Actividad Anticancerígena.....	57
10. Discusión.....	62
10.1 ¿Qué nanopartículas son las más efectivas en los tratamientos para el cáncer metastásico?.....	63
10.2 Casos de éxito.....	64
10.3 Recomendaciones y retos a futuro.....	65
11. Conclusiones.....	67
12. Referencias.....	70

1. Introducción

1.1 ¿Qué es el cáncer?

El cáncer es una enfermedad que ha afectado a los organismos multicelulares por más de doscientos millones de años y en el siglo XXI ha prevalecido como una de las diez causas de muerte más recurrentes a nivel mundial en los seres humanos (Haberkorn, 2007; World Health Organization, 2020). El cáncer no es causado por un agente externo que ingresa al cuerpo humano, sino por el crecimiento incontrolado de las células. Estas células crean autonomía en su microambiente para obtener los nutrientes y el oxígeno para replicarse a una mayor velocidad que las células normales, lo que trae como consecuencia la formación de tumores que desequilibran la cadena de suministros del cuerpo. Durante las etapas de desarrollo del cáncer, este adquiere la capacidad de evitar la destrucción inmune y como resultado logra diseminarse a otros tejidos u órganos del cuerpo humano, cuando esto sucede se dice que el cáncer ha metastatizado (Hanahan & Weinberg, 2000; *National Cancer Institute*, 2021). El cáncer de mama, es de los más frecuentes y el más abundante en mujeres, considerado el segundo con mayor incidencia alrededor del mundo (American Cancer Society, 2018; World Health Organization, 2021).

1.2 Cáncer de mama

El cáncer de mama se puede originar en tres diferentes partes del seno, ilustrado en la figura 1: los lóbulos, los ductos, y el tejido conectivo, que rodea y sostiene todo dentro de la mama (American Cancer Society, 2017; Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Este tipo de cáncer se puede diseminar a través del cuerpo cuando

las células tumorales invaden y extravasan en los vasos sanguíneos y linfáticos, lo que resulta en un cáncer metastásico. Los sitios metastásicos más comunes del cáncer de mama son los huesos, los pulmones, el cerebro y el hígado (Mayer, 2021) .

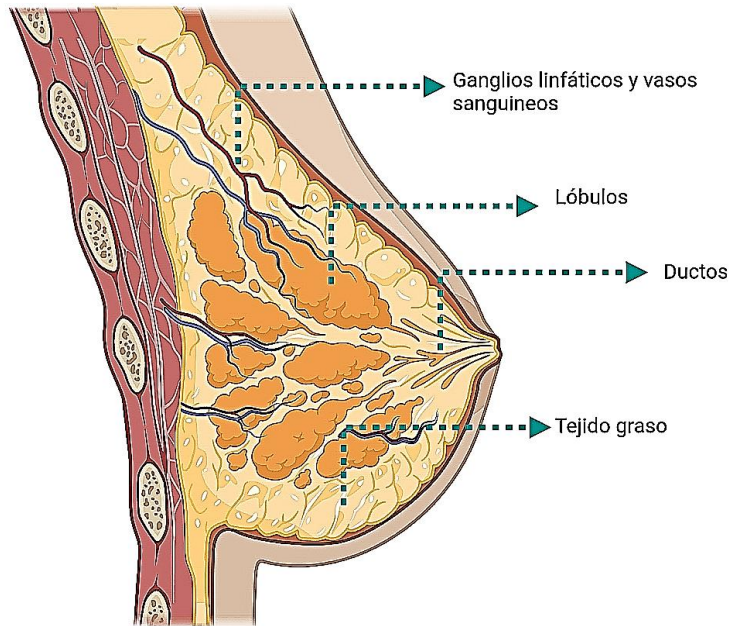


Fig. 1 Figura representativa de la Anatomía de la mama humana, ilustrando sus principales partes, como los ganglios linfáticos, lóbulos, ductos y tejido graso. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, solo en el año 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama; y 650,000 mujeres fallecieron a causa de esta aflicción. No obstante, se estima que había alrededor de 7.8 millones de mujeres afectadas por esta enfermedad en 2020. Lo que convierte al cáncer de mama, en el tipo de cáncer con mayor prevalencia alrededor del mundo (World Health Organization, 2021). Asimismo, cerca del 30% de los pacientes eventualmente desarrollarán metástasis, y es necesario entender que la mayoría de las muertes en pacientes con cáncer de mama no se deben a la formación de tumores de mama primarios, si no son consecuencia de la metástasis a otros órganos.(W. Tsuji & Plock, 2017). Por lo que se ha buscado expandir su estudio para encontrar soluciones a este problema de salud.

1.3 Tratamientos actuales y la necesidad de nuevos tratamientos sitio específicos.

Actualmente, el cáncer de mama puede ser tratado mediante distintas vías, entre las que destacan las cirugías (mastectomías), terapia de radiación, quimioterapias y medicinas anticancerígenas. Y en el caso particular del cáncer de mama metastásico, aún se considerado una enfermedad incurable, existen dos vías principales de incrementar la calidad de vida y tasa de supervivencia de los pacientes con esta enfermedad: la quimioterapia y los tratamientos sitio específicos.(Shi et al., 2017; Scully, 2012).

Sin embargo, en la quimioterapia estandarizada se usan sustancias citotóxicas como las antraciclinas, taxanas y 5- fluorouacilo, los cuales si son muy eficaces, pero debido a su naturaleza, causan efectos secundarios como disfunción cardiaca y entumecimiento por daños en los nervios. Aunado a los efectos colaterales ya bien conocidos como la fatiga, infecciones, nauseas, vomito, caída del cabello, falta de apetito y diarrea. Así como problemas cognitivos como deficiencia para recordar, prestar atención o pensar con claridad. (Scully, 2012; Cancer.Net, 2018)

Los efectos secundarios de la quimioterapia, han hecho que se busquen nuevas alterativas contra la metástasis del cáncer de mama. De esta manera surgen los tratamientos sitio específico, los cuales tienen como objetivo bloquear el crecimiento y diseminación de los tumores cancerígenos, dirigiéndose a los genes o proteínas específicas del cáncer, además de poder limitar o evitar el daño de células sanas. Los tratamientos sitio específicos, a su vez, incluyen a los tratamientos hormonales y a la inmunoterapia (Nagini, 2017; Scully,2012).

Los tratamientos hormonales o también llamados terapia endocrina, son utilizados para bloquear los receptores de estrógeno del tumor o bien reducir la producción de este último dentro del cuerpo. Cuando esto sucede, las hormonas no pueden llegar al tumor, y sin hormonas el cáncer no puede crecer. Por otra parte el principio básico de la inmunoterapia, es ayudar al sistema inmune a luchar y actuar de manera más eficaz contra el cáncer. Los tipos de inmunoterapia más comunes son: a) Los inhibidores de punto de control inmunitarios, los cuales permitan que las células inmunitarias respondan con mayor fuerza al cáncer; b) Los anticuerpos monoclonicos, los cuales son proteínas hechas en laboratorio diseñadas para bloquear sitios específicos de las células cancerosas; c) Vacunas de tratamiento y moduladores del sistema inmune (National Institutes of Health, 2019; Scully,2012).

El éxito de los tratamientos sitio específicos, entre ellos, el caso particular de los anticuerpos monoclonicos de trastuzumab que incrementan la supervivencia del paciente en el tratamiento de la metástasis del cáncer de mama (Mener, 2015), ha hecho que la investigación en este campo aumente. Los tratamientos más contemporáneos aplican nanotecnología para crear y desarrollar agentes terapéuticos innovadores. Dado las nuevas características que presentan los materiales en la nano-escala, ya que estos proveen una mayor eficiencia, baja toxicidad y pueden tratar tumores primarios y metastásicos (Shi *et al.*, 2017)

1.4 La nanotecnología como una estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.

En las últimas décadas, la nanotecnología ha surgido como una alternativa a los tratamientos convencionales en cáncer de mama. Ya que las características de la materia a una escala nanométrica han generado distintas aplicaciones en este campo. Entre las que destacan la entrega de fármacos, el diagnóstico, la formación de imágenes, nanopartículas terapéuticas, e incluso el desarrollo de posibles vacunas contra esta enfermedad (Nagaich, 2014). Estas aplicaciones surgen de la versatilidad que poseen los nanomateriales ya que se pueden encontrar en distintas formas y tamaños. Por

ejemplo, liposomas, micelas, hidrogeles, dendrímeros, nanofibras, nanopartículas (metálicas, óxidos metálicos; Fig. 2), estructuras de carbono (nanotubos, fulerenos, grafeno), así como algunas partículas inorgánicas como los puntos cuánticos. Aunque estos presentan una diversidad amplia de distintas propiedades, una que destaca es la excelente biocompatibilidad de la mayoría de estos materiales con el cuerpo humano (Chow & Ho, 2013).

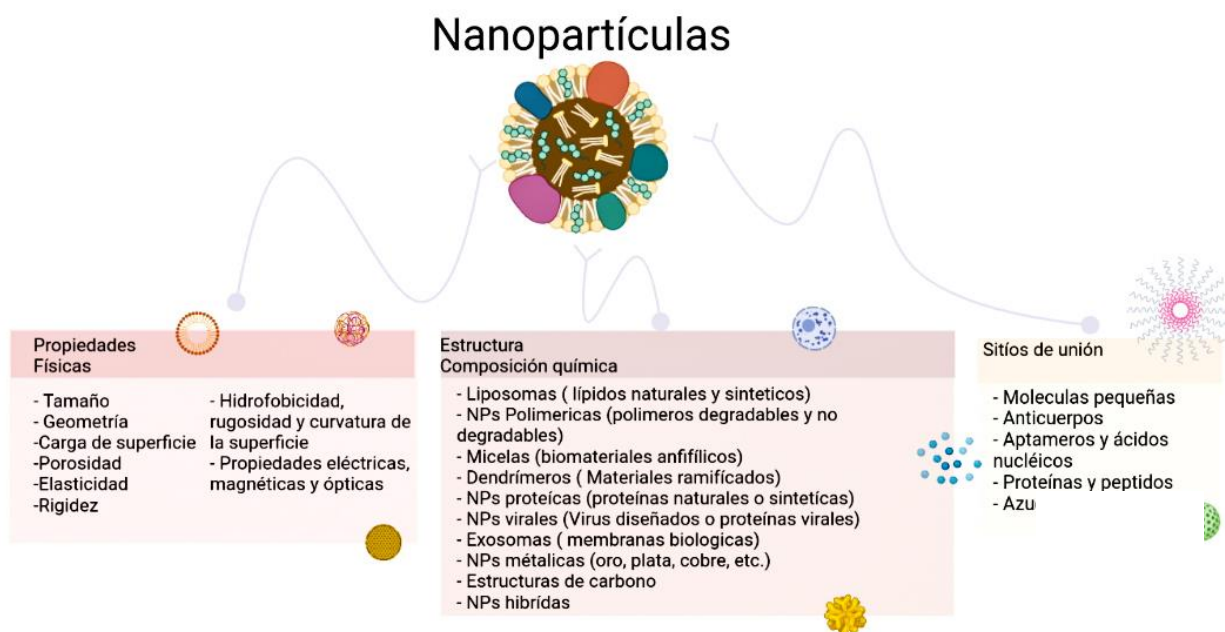


Fig. 2 Esquema representativo sobre las Propiedades de las Nanopartículas. La figura enuncia las principales características físicas, composición química y sitios de unión de las nanopartículas (Shi et al., 2016)

El desarrollo de nanosistemas como una estrategia en los tratamientos sitio específicos para cáncer de mama metastásico, ha permitido la identificación de una nueva manera para el transporte eficiente y liberación específica de moléculas bioactivas en el microambiente de los tejidos u órganos enfermos, a lo que se le llama nanoterapia.

En este trabajo se presenta y discute el estado del arte la nanoterapia como herramienta para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico, mediante una rigurosa revisión bibliográfica que abarcará la investigación actual sobre el tipo de

nanopartículas que se utilizan, su funcionalización, y estudios de caracterización *in vivo* e *in vitro* que se han realizado. Con el fin de identificar los posibles tratamientos con mayor eficiencia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y brindar una perspectiva teórica de los retos que aún afronta la nanotecnología en este campo de la medicina.

2. Planteamiento del problema

El uso de la nanotecnología en el campo de la medicina comienza en la década de los 60s cuando es publicada por primera vez la estructura de un liposoma (Bangham & Horne, 1964). No es hasta la década de los 90s, cuando se introduce el término “nanomedicina” en una revista publicada por el IOP Publishing del Reino Unido. Desde ese momento la investigación de nanopartículas creció exponencialmente durante las últimas décadas, y solo en el año 2018 hubo más de 20,000 publicaciones que contenían la palabra nanopartícula, y alrededor de 5000 publicaciones que contenían el conjunto de palabras: nanopartículas + medicina (Leon et al., 2019).

La historia de la nanomedicina y el cáncer comienza en 1986 cuando un grupo de científicos observa que se forma una gran acumulación de nanopartículas en los sitios de unión de los tumores (Matsumura & Maeda, 1986). A lo que hoy se le conoce como terapia dirigida pasiva, sin embargo existía una limitación ya que no todos los tumores podían acumular las nanopartículas de la misma manera, aunado a la probable acumulación de nanopartículas en otros tejidos del organismo. Por lo que comienza una nueva era, la terapia dirigida activa, la cual consistía en el diseño de nanopartículas con el propósito de unirse a los sitios específicos de los tumores. Pero no es hasta a partir de 1995 que se emplea la nanoterapia sitio dirigida, cuando por primera vez se encapsula doxorubicina dentro de liposomas y es aprobado por la Administración Federal de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA)(Chonn & Cullis, 1995).

En el año 2018, alrededor del 40% de las publicaciones que hablaban de nanomedicina, incluían la palabra cáncer (Al-Hatamleh *et al.*, 2019). El cáncer de mama, al ser el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia en el mundo, representa

aproximadamente el 15% del total de los trabajos de investigación en el campo de la nanomedicina. Pero el dato más alarmante es que solo el 16% de las publicaciones sobre el cáncer de mama/nanomedicina, se concentran en la metástasis de este. (National Center for Biotechnology Information, 2021).

La escasez de publicaciones sobre el cáncer de mama metastásico dentro del campo de la nanomedicina representa un problema por varias razones. Primeramente el cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor incidencia en las mujeres alrededor del mundo, aproximadamente el 6% serán detectadas con metástasis en su primer diagnóstico, y eventualmente alrededor del 30% desarrollará metástasis. Además la tasa de supervivencia, después de 5 años de ser detectada la metástasis, es solo del 28% en mujeres y 22% en hombre (Lidia Schapira *et al.*, 2019). Por otra parte, la metástasis es considerada una enfermedad incurable, y hoy en día solo existen métodos para mejorar la calidad de vida del paciente, y entre ellos se encuentran los tratamientos sitio específicos como la nanoterapia. Este consiste principalmente en la entrega y liberación específica de biomoléculas en el tejido canceroso lo cual minimizaría el daño en las células del tejido sano. En el caso particular del cáncer de mama metastásico, los blancos (sitios) a los que se dirigen los nanosistemas son los receptores de estrógeno, los inhibidores de aromatasas y algunas moléculas señalizadoras como el factor de crecimiento endotelial vascular (Masoud & Pagès, 2017).

Se han reportado resultados positivos de estos tratamientos sitio específicos en comparación con los tratamientos convencionales contra la metástasis (Mener, A. S., & Aggarwal, 2015). Dichos resultados han hecho que la comunidad científica se pregunte si la nanoterapia es la solución que se ha buscado en contra de esta enfermedad mortal. De esta manera surge la necesidad de buscar, e investigar mejores herramientas terapéuticas sitio específicas para el tratamiento del cáncer de mama y sus metástasis.

3. Marco Teórico

3.1 Cáncer de mama

El desarrollo de la mama femenina en los seres humanos comienza durante la gestación; sin embargo, existe un mayor desarrollo y diferenciación del tejido mamario durante la pubertad, los años reproductivos, el embarazo, la lactancia y la menopausia (Institute of Medicine, 2012). La mama está principalmente conformada de tejido adiposo y conectivo que rodean los lóbulos que producen la leche durante la lactancia, la leche es transportada hacia los pezones a través de ductos, los cuales están cubiertos de células epiteliales lumbinales. A su vez, dentro y entre los lóbulos hay tejido conectivo conocido como estroma, el cual está conformado por distintos tipos de células como los fibroblastos, adipocitos, macrófagos, linfocitos, entre otros. El estroma apoya en el soporte de la estructura de la mama y auxilia en la regulación normal y anormal de las células de la mama (Arendt *et al.*, 2010; Boyd *et al.*, 2010).

El cáncer de mama se desarrolla debido a mutaciones genéticas dentro del genoma humano, estos cambios genéticos causan que las células de la mama evadan los controles de crecimiento y empiecen la formación de tumores cancerosos. Estas mutaciones pueden ser heredadas, como las mutaciones en las líneas germinales en los genes BRCA1 o BRCA2, los cuales poseen un rol en la reparación del ADN. Cabe destacar que las mujeres que heredan este gen, no solo son propensas al cáncer de mama, también pueden tener mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, y los hombres con dicho gen, son más propensos al cáncer de próstata. De igual manera, las mutaciones se pueden desarrollar en algunas células durante el tiempo de vida de una persona, y se les llama mutaciones somáticas, ya que son consecuencia de los subproductos en procesos biológicos normales o de exposiciones externas (Calderon del Valle & Gallón, 2012; Johnson, 2010; Kravchenko *et al.*, 2011).

Otros mecanismos específicos que pueden desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer de mama son los cambios epigenéticos, que poseen la capacidad de alterar la expresión génica sin alterar el ADN, pero promueven el crecimiento celular por estrógeno u otras hormonas; incluso, estos cambios pueden suscitar a las proteínas de señalización celular y la evasión del sistema inmune (Calderon del Valle & Gallón, 2012; Johnson, 2010; Kravchenko et al., 2011).

3.2 Establecimiento y progresión de la metástasis

La metástasis es el producto final de un proceso evolutivo, en el que diversas interacciones entre las células cancerosas de la mama, y el microambiente en el que se encuentran, producen alteraciones que le permiten a las células trascender de su comportamiento programado. En consecuencia, las células tumorales se diseminan y prosperan en nuevos hábitats de tejidos desde su lugar de origen; en el último de los casos causan disfunción orgánica y la muerte (Chiang & Massagué, 2008; Klein, 2008).

La metástasis es un proceso complejo, que comprende una sucesión de los siguientes procesos individuales:

1. *El inicio del tumor:* En esta etapa comienza un crecimiento ilimitado de las células cancerosas hasta formar el tumor, las células sobreviven y evaden los controles de crecimiento y apoptosis celular, y se presenta una inestabilidad genómica (Chiang & Massagué, 2008).
2. *El inicio de las metástasis:* Comienza la invasión tumoral. Sucede la angiogénesis, un proceso en el cual los tumores inducen la formación de vasos sanguíneos nuevos que penetran el interior de este, para aportar oxígeno y nutrientes, secretando factores de crecimiento como el VRGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) o el bFGF (Factor de crecimiento básico para fibroblastos). Estos nuevos vasos sanguíneos se caracterizan por su forma irregular y por estar siempre dilatados (González-Pérez, 2013). Además, se presenta la transición

epitelial-mesenquimal, durante este proceso las células cancerosas de los tumores primarios pierden su organización y uniones intercelulares con la membrana basal, reprograman su expresión génica y adquieren el fenotipo mesenquimal; que les proporciona una capacidad migratoria aumentada, invasividad y resistencia a la apoptosis. Las células mesenquimales pueden migrar de forma individual, invadir el tejido circundante y desplazarse hasta sitios distantes (Chiang & Massagué, 2008; Kalluri & Weinberg, 2009).

3. *Progresión de la metástasis:* Empieza la intravasación, una remodelación vascular, en la que las arterias adaptan su tamaño estructural para que las células tumorales logren atravesar la pared de los vasos sanguíneos y entren al sistema circulatorio. De igual manera los mecanismos de evasión de los tumores activan a la respuesta inmune del cuerpo humano y solo aquellas que tengan la capacidad de sobrevivir y transportarse en el torrente circulatorio podrán extravasarse, y salir de los vasos sanguíneos hacia un nuevo tejido (Chiang & Massagué, 2008; T. Tsuji et al., 2009).

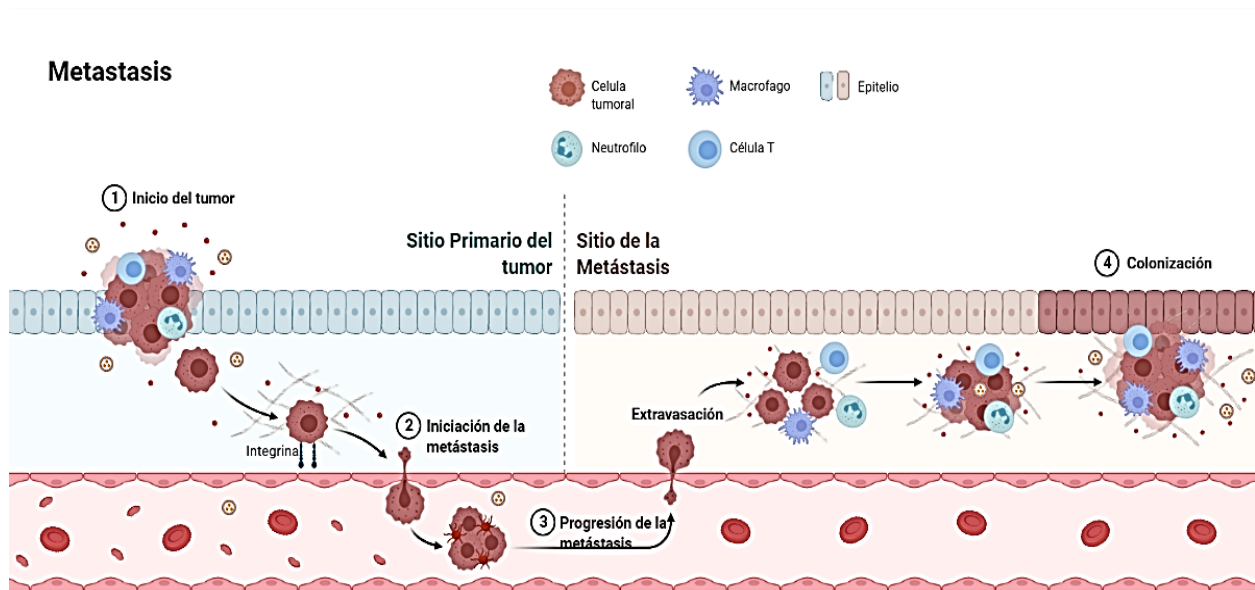


Fig. 3 Esquema representativo del proceso de metastasis. Se forma un tumor primario, posteriormente comienza la invasión tumoral.. La progresión de la metastasis continúa cuando los tumores entran en el torrente sanguíneo y evaden al sistema inmune. Finalmente la colonización sucede cuando un tumor se establece en un órgano distinto al sitio primario. (Klein, 2008)

4. *La colonización de la metástasis*: Las células tumorales se establecen en los tejidos de un órgano en particular, en donde se formará la metástasis, para crear un nicho premetastásico que creará un ambiente propio para la proliferación de las células cancerosas. Finalmente, la metástasis invade las funciones específicas de los órganos (Chiang & Massagué, 2008; Fidler, 2003).

Las células cancerígenas se pueden diseminar hacia distintas partes del cuerpo desde una etapa muy temprana del tumor. Por lo que es de suma importancia detectar el cáncer a tiempo. Ya que un obstáculo al que se enfrenta el tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico es la resistencia a los fármacos, que eventualmente conduce al fracaso del tratamiento y finalmente a la muerte del paciente (Tian et al., 2013). Algunos tipos de cáncer tienden a metastatizar a específicos órganos del cuerpo humano. El cáncer de mama a menudo se disemina a colonias en distintos tejidos, incluidos el cerebro, el hígado, los huesos y los pulmones (Chiang & Massagué, 2008).

3.3 El cáncer de mama metastásico

El cáncer de mama es propenso a metastatizar hacia distintos órganos. Sin embargo, del total de los casos de cáncer de mama metastásico que se presentan, aproximadamente el 75 % metastatiza hacia los huesos. La metástasis hacia los pulmones y el hígado ocupan el segundo lugar con alrededor del 16.8 % de los casos; no obstante, del 15-30% de los pacientes con cáncer de mama metastásico, eventualmente también desarrollaran metástasis hacia el cerebro (Liang et al., 2020). A continuación se presentan e ilustran los principales sitios de metástasis del cáncer de mama.

- *Metástasis ósea del cáncer de mamá*: la metástasis del cáncer de mama afecta a cualquier órgano del cuerpo de la persona enferma con cáncer, siendo el hueso la primera zona de diseminación en el 26-50% de los casos. Es de suma importancia resaltar que esta propagación de células cancerosas a huesos es más común en el cáncer de mama, extendiéndose con mayor frecuencia en la columna

vertebral, en la pelvis y en el fémur. Como consecuencia los pacientes reportan un fuerte dolor en los huesos y en casos más severos, se presentan fracturas. Esta metástasis ósea aparece sobre todo en personas mayores de 50 años, además del cáncer de mama, esta metástasis ósea también puede prevalecer en cáncer de pulmón, endometrio, hígado, páncreas, etc. (Lobos M. et al., 2013) .

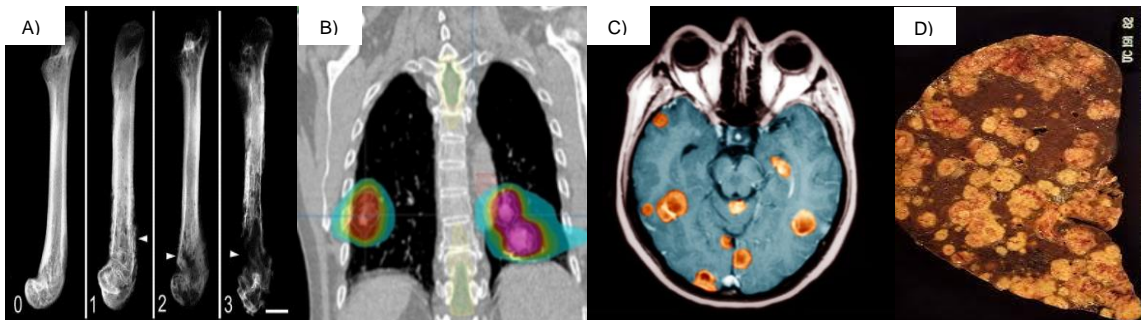


Fig. 4 Imágenes representativas de los diferentes tipos de metástasis del cáncer de mama. A) Metástasis ósea. B) Metástasis hacia el pulmón. C) Metástasis hacia el cerebro. D) Metástasis hacia el hígado (Chile, 2021; Mantyh, 2006; *Metástasis Hepáticas y Pulmonares — Radioterapia HM*, 2021; *Tumor de Cerebro & Metastasis – ION*, 2021).

Los huesos albergan una gran variedad de tipos de células y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas que además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular con factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDG (Mundy et al., 2001). Es así que el tejido óseo constantemente se regenera continuando sus actividades como depositar matriz extracelular, etc. por lo que al haber una metástasis, llegan las células tumorales y atraen lesiones osteolíticas. La detención de esta aflicción se basa en lesiones líticas, blásticas o mixtas y en un 11% de los casos existen fracturas patológicas asociadas, que se observan únicamente cuando existe una importante destrucción ósea (Giménez et al., 2010). Así mismo, algunos síntomas que puede presentar la persona con metástasis ósea en cáncer de mama son: Dolor de huesos, fractura de huesos, incontinencia urinaria, Incontinencia intestinal, hinchazón, debilidad en las piernas o en los brazos , alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia), náuseas, vómitos, estreñimiento y confusión además de dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteólisis que conlleva en

ocasiones compresión medular, fracturas patológicas, y trastornos metabólicos (Saravana-Bawan et al., 2019).

- *Metástasis hacia el pulmón del cáncer de mama:* El pulmón es una localización frecuente de diseminación metastásica del cáncer de mama siendo un hallazgo “común “en los estudios radiográficos en chequeos ordinarios. Esta metástasis se determina en las pruebas de imagen realizadas en el momento del diagnóstico del tumor primitivo, observándose así bajo una radiografía (Giménez et al., 2011). En la investigación *Manifestaciones intratorácicas del cáncer de mama* se concluye que, ante estudios necrópsicos basados en series amplias de pacientes con cáncer de mama, las metástasis pulmonares se establecen entre 57-77% de las pacientes.

Radiológicamente las metástasis pulmonares aparecen como nódulos pulmonares únicos o múltiples, de localización periférica y tamaño variable, por tanto la presencia de un nódulo pulmonar único en una paciente con cáncer de mama obliga a la confirmación histológica del mismo ya que es más frecuente una segunda neoplasia pulmonar que una lesión metastásica (Rena et al., 2007). Algunos síntomas de la metástasis pulmonar del cáncer de mama son: tos constante, dolor en los pulmones, dificultad para respirar o falta de aliento, sibilancias, fatiga, infecciones recurrentes en el pecho, toser sangre, pérdida de apetito, pérdida involuntaria de peso y esputo sangriento (E., 2016).

- *Metástasis hacia el hígado del cáncer de mama:* El funcionamiento de la metástasis hepática empieza cuando los tumores malignos invaden el hígado; este órgano filtra la mayor parte de la sangre del resto del organismo, y cuando las células tumorales se separan del cáncer primario, llegan frecuentemente al torrente sanguíneo y viajan por él hasta llegar a dicho órgano. En algunos casos, el primer indicio del tumor primario en un paciente se produce tras descubrir un cáncer hepático metastásico (Del Valle Diaz et al., 2009).

La metástasis en hígado tiene un diagnóstico en pacientes con cáncer de mama que se basa en técnicas radiográficas y gammagráficas, así mismo, en algunos casos es de importancia realizar directamente la biopsia hepática debido a que este diagnóstico identifica aproximadamente el 65% de casos positivos.

- *Metástasis hacia el cerebro del cáncer de mama:* Las metástasis hacia el cerebro se pueden considerar como una especie de complicación para las personas que padecen cáncer debido a que genera repercusiones en la calidad de vida y supervivencia del paciente. La incidencia en el ámbito mundial está subregistrada pues ocurre en 9 a 17% de todos los tumores sólidos afectando principalmente a pacientes con cáncer de mama. El cáncer de mama es la segunda neoplasia con mayor índice de metástasis hacia el cerebro (Witzel et al., 2016).

En cuanto a los síntomas, a veces son inespecíficos, como puede ser cefalea o convulsión en pacientes con cáncer o inclusive síntomas neurológicos en pacientes en los cuales no se conocían como portadores de esta enfermedad maligna (Lovo I et al., 2005).

La metástasis del cáncer de mama, puede ser tratada mediante distintos métodos, como lo son las quimioterapias, la radioterapia, la terapia hormonal, cirugías de mama, y terapias dirigidas (*Breast Cancer - Metastatic: Types of Treatment | Cancer.Net*, 2018). Dentro de este último, las partículas a una nanoescala han sido reportadas como una eficiente herramienta para el direccionamiento de fármacos u otras moléculas.

3.4 El uso de la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

Desde hace tres décadas, las nanopartículas (NPs) han sido diseñadas para administrar terapia a células específicas, ya que pueden ofrecer una estrategia más eficiente, y algunas veces los resultados parecen superar las limitaciones intrínsecas de los fármacos. Sin embargo su uso como una herramienta para tratamientos sitio

específicos comienza muchos años antes cuando el ganador del premio Nobel, Paul Ehrlich, introduce el concepto de “terapia dirigida”, es decir, partículas que lleguen a un sitio específico de la célula sin dañar a los tejidos sanos. Después de esto, la nano medicina para el cáncer permitió una selectividad mejorada para las células y tejidos tumorales de los agentes cancerígenos (A. Ahmad et al., 2019).

Para lograr con éxito la terapia dirigida contra el cáncer, es necesario conocer las barreras fisiológicas y el estado fisiopatológico de esta enfermedad. Además, es de suma relevancia conocer que existen dos tipos de terapia dirigida y comprender las diferencias entre ellas. La terapia dirigida pasiva es aquella en la que las NPs pueden llegar a los tumores cancerígenos a través de difusión pasiva, en un proceso conocido como el efecto mejorado de penetración y retención (EPR). En dicho proceso las moléculas de tamaños específicos tienden a acumularse en el tejido tumoral con mayor frecuencia que en los tejidos sanos, esto sucede porque durante la angiogénesis del tumor, se crean vasos sanguíneos anchos, y de forma irregular, que facilitan la extravasación de nanopartículas al tumor. Sin embargo, la terapia dirigida pasiva no es suficiente para lograr interacciones efectivas entre el sitio tumoral y los nano sistemas. Por lo tanto el concepto de terapia dirigida ha evolucionado a activa, para crear fármacos o nano portadores con ligando específicos que puedan unirse selectivamente a receptores de superficie de una células única; por lo que las NPs de pueden internalizar en la célula tumoral mediante endocitosis mediada por receptores (Greish, 2010; Sanna & Sechi, 2020).

Para lograr una alta efectividad en la terapia dirigida activa, las NPs se pueden funcionalizar con agentes dirigidos hacia los tumores, como pueden ser los anticuerpos monoclonales, proteínas, péptidos, ácidos nucleicos o algunas moléculas pequeñas para que proporcionen una gran afinidad hacia las células o tejidos, de esta manera aumentar la eficacia en los procesos de internalización. Es entonces así, que las terapias dirigidas para el cáncer han evolucionado desde fármacos cancerígenos que se podían internalizar de forma pasiva en el tumor pero con una baja selectividad, hasta

nanopartículas diseñadas para dar terapia dirigida en tumores, células y hasta moléculas (Fig 5.) (Shi et al., 2017).

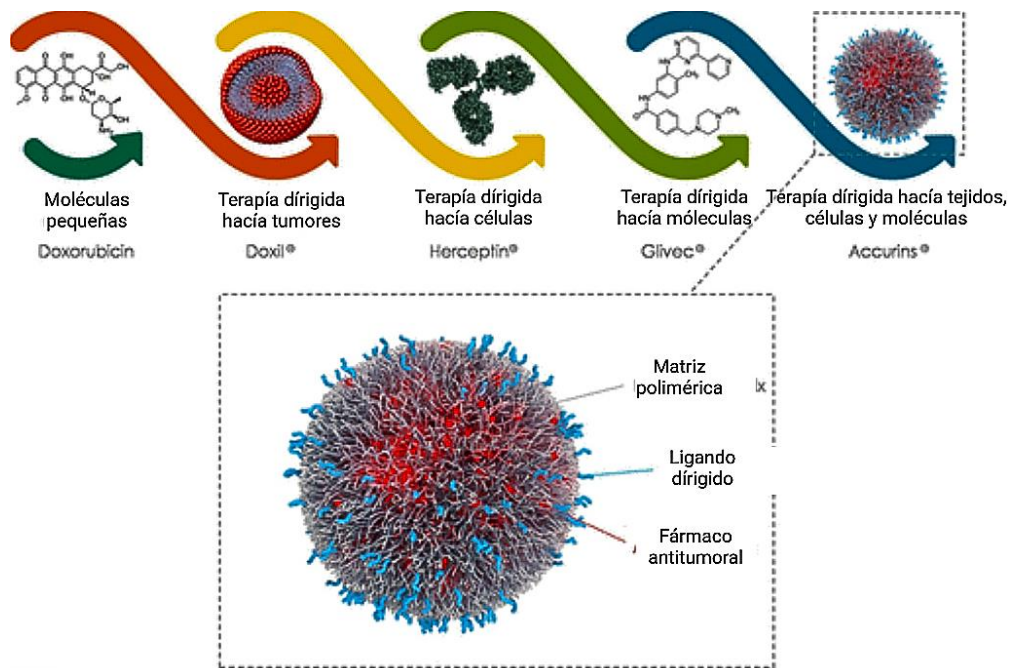


Fig. 5. La nanoterapia inicio con el uso de moléculas pequeñas, evoluciono primeramente con nanopartículas dirigidas hacia tumores, después hacia células y finalmente hacia moléculas. Hoy en día las NPs pueden encapsular fármacos antitumorales y ser funcionalizadas con ligandos dirigidos, para obtener una terapia dirigida, altamente eficaz hacia tejidos, células y mol (Sanna & Sechi, 2020)

4 Antecedentes

4.1 Nanomoléculas más utilizadas en los tratamientos sitio específicos

Las constantes investigaciones en el campo de la biomedicina, han dado como resultado la mejora de moléculas para tratamientos sitios específicos. Con la terapia dirigida, se puede mejorar y regular la concentración del agente terapéutico en células o tejidos. Se mejora la eficacia del fármaco y aumenta su tolerabilidad en sistemas biológicos, además que en algunos casos se puede rastrear la ruta y obtener imágenes de su ubicación de entrega en sistemas *in vivo* (Shreffler et al., 2019). Estas ventajas permiten el uso de distintas nanomoléculas en los tratamientos sitios específicos, sin

embargo, hay que tener en cuenta distintos factores al momento de escoger la NP en el tratamiento.

Por ejemplo uno de los factores puede ser el tamaño, las nanopartículas menores a 10 nm pueden ser fácilmente expulsadas mediante sistemas fisiológicos y las NPs de más de 200 nm se pueden eliminar mediante fagocitosis, por lo que las nano partículas terapéuticas con un tamaño de alrededor o menor a 100 nm tienen un mayor tiempo de circulación en el torrente sanguíneo y una mayor tasa de acumulación en tumores (Ernsting et al., 2013; W. Wu et al., 2018). Por otra parte, la forma de las NPs, también es crucial en los tratamientos sitio específicos. Por ejemplo las NPs con forma de varilla sufren endocitosis más fácilmente en comparación con otras formas (Gratton et al., 2008). De igual manera, la carga superficial de las NPs juega un papel importante en la entrega dirigida, ya que las nanopartículas cargadas positivamente generan una respuesta inmune más alta que aquellas con carga negativa o neutra; aunado a que si su potencial de superficie esta entre -10 y 10 mV son menos susceptibles a fagocitosis o interacciones no específicas. Otro factor a considerar es su sensibilidad al pH, ya que pueden ser diseñadas para reconocer y ubicarse en comportamientos específicos, como las NPs acidas que pueden dirigirse a los endosomas o lisosomas para liberar su carga, ya que tienen un pH de 6 o menor (Walkey et al., 2012). Las siguientes son las Nanomoléculas más utilizadas en los tratamientos sitio específicos:

Dendrímeros: Pueden ser fabricados en tamaños muy pequeños (1-5nm), y en forma esférica, lo que permite en que se forme una cavidad en la que se pueden encapsular y administrar agentes terapéuticos como vacunas, fármacos y genes. Además los dendrímeros tienen grupos terminales libres, que pueden modificarse para la conjugación de compuestos biocompatibles para mejorar la baja citotoxicidad y la alta biopermeabilidad de la molécula (Mendes et al., 2017).

Nanopartículas poliméricas: Estas NPs proporcionan nuevas alternativas en tratamientos debido a sus particulares características, además de su biocompatibilidad también presentan no inmunogenicidad y biodegradabilidad. Se pueden sintetizar en

forma de nanoesferas o nanocapsulas. En las nanocápsulas, una sola membrana polimérica encierra los agentes terapéuticos. Por otra parte, en las nanoesferas estos agentes se dispersan por toda o dentro de la matriz polimérica. Además la superficie de las nanopartículas poliméricas se pueden modificar y funcionalizar con ligandos de reconocimiento específico que aumenta la especificidad de los agentes terapéuticos en el tejido objetivo, algunos ejemplos son las NPs de PLGA, alginato, quitosano (Crucho & Barros, 2017).

Micelas: Las micelas poliméricas miden alrededor de <100 nm y se utilizan principalmente para la administración de agentes terapéuticos insolubles en agua. Su superficie hidrófila contribuye a su protección contra el sistema reticuloendotelial asegurando su alta estabilidad dentro del cuerpo. Además, la estructura dinámica de las micelas poliméricas proporciona un sistema de liberación prominente para los agentes terapéuticos, lo que permite una capacidad de carga versátil, la conjugación de ligandos específicos y una tasa de disolución más baja (Z. Ahmad et al., 2014).

Conjugados polímero – fármaco. La conjugación de polímeros con fármacos, se utiliza generalmente para agentes de bajo peso molecular, en especial en los tratamientos del cáncer. Esta conjugación aumenta el peso molecular de los fármacos. Los conjugados de fármacos poliméricos sirven como portadores con alta solubilidad y estabilidad y promueven un efecto EPR en las células cancerosas. Se ha reportado que los conjugados de fármacos poliméricos son más fiables en la liberación de fármacos. Existen conjugados de fármacos poliméricos sensibles al pH, que se fabrican utilizando enlaces químicos sensibles al pH entre el polímero y el fármaco. Por tanto, la sensibilidad al pH de la nanopartícula se utiliza para la liberación controlada del fármaco en el sitio del tumor (Markovsky et al., 2014; Tu & Zhu, 2015).

Encapsulinas: Las encapsulinas o partículas tipo virus VLPs son plataformas altamente prometedoras para el diseño de sistemas de entrega de fármacos que se activan para liberar su carga en respuesta a cambios en el PH, estímulos químicos, temperatura, etc. Estas son estructuras multiproteicas vacías idénticas a los viriones

naturales. Debido a la ausencia de material genético, las encapsulinas tienen una replicación e infección incompetente. Estas se forman espontáneamente por el autoensamblaje de proteínas virales durante la infección o por expresión proteica *in vitro*, usualmente en un sistema eucariota. Esta capacidad para formar una estructura cerrada bien definida que puede posteriormente desensamblarse ofrece una estrategia conveniente y potente para la encapsulación controlada y la liberación de diversos materiales funcionales, tales como proteínas, enzimas, polímeros y fármacos. Como la cápside viral de las encapsulinas está compuesta enteramente de proteínas, funcionalizando sus superficies con ligandos apropiados, se pueden dirigir a las células y lugares específicos dentro del cuerpo. Las encapsulinas son atractivos sistemas para el desarrollo de vacunas contra el cáncer porque pueden inducir respuestas inmunitarias específicas de antígeno contra las células cancerosas (Hill et al., 2018; Neek et al., 2019).

Nanogeles: Los geles son redes coloidales o poliméricas no fluidas que se hinchan cuando entran en contacto con un fluido. Los nanogeles tienen algunas ventajas como la disminución de la fuga prematura de medicamentos, la encapsulación de varias moléculas terapéuticas en el mismo gel y la fácil administración a través de las vías parentales o mucosas. Los nanogeles se utilizan en la administración de productos terapéuticos como ácidos nucleicos, vacunas, citocinas y vacunas nasales (Sharma et al., 2016).

Nanopartículas metálicas: Las nanopartículas metálicas utilizadas en aplicaciones médicas tienen un tamaño de 1 a 100 nm y están compuestas principalmente de cobalto, níquel, hierro, oro, entre otros. Como portadores, estas NPs proporcionan características únicas, como propiedades magnéticas, además de estabilidad y biocompatibilidad. Como consecuencia, las nanopartículas magnéticas pueden dirigirse a una ubicación específica en el cuerpo mediante el uso de un campo magnético externo. Asimismo, las propiedades súper paramagnéticas facilitan el suministro estable de agentes terapéuticos al cuerpo, además de una acumulación adecuada en el tejido diana proporcionando un enfoque de tratamiento reproducible y seguro (Sanna & Sechi, 2020).

Nanopartículas a base de sílice: Las características superficiales de este tipo de NPs, como porosidad y capacidad de funcionalización, las convierten en herramientas atractivas para la administración terapéutica. Las nanopartículas de sílice tienen una gran superficie cubierta por grupos silanoles, que son favorables para la adsorción de agua y mejoran la estabilidad de los agentes terapéuticos. Además, las nanopartículas a base de sílice tienen la capacidad de interactuar con los ácidos nucleicos, lo que permite su uso como vehículos de administración sitio específica. Por otra parte, la encapsulación de agentes terapéuticos dentro de estas nanopartículas proporciona un medio sólido para la administración de estos agentes. Además, los poros de las nanopartículas de sílice se pueden tapar con diversas moléculas que pueden responder a estímulos para aumentar la velocidad de liberación del fármaco en el tejido objetivo (Bagheri et al., 2018; F. Chen et al., 2018).

Liposomas: Una de las ventajas más importantes de los liposomas es su capacidad para fusionarse con la membrana celular y liberar su contenido en el citoplasma, lo que los convierte en sistemas portadores adecuados para los tratamientos sitio específico. El liposoma más simple está compuesto por una bicapa lipídica que rodea el núcleo hueco con un diámetro de 50 a 1000 nm, de esta manera las moléculas terapéuticas se pueden encapsular en este núcleo hueco para su administración. Sus propiedades estructurales les permiten transportar moléculas tanto hidrófobas como hidrófilas; las moléculas hidrófilas pueden transportarse en el interior acuoso del liposoma, mientras que las moléculas hidrófobas pueden disolverse en la membrana lipídica. Por otra parte los liposomas pequeños con carga neutra o positiva tienen mayor tiempo de circulación en comparación con los liposomas grandes no modificados. Sin embargo, se pueden modificar su superficie recubriéndola con un polímero funcionalizado o con cadenas de PEG que mejoran la administración dirigida y aumentan su tiempo de circulación en los sistemas biológicos (Daraee et al., 2016; Sercombe et al., 2015).

Exosomas: Los exosomas se forman y secretan naturalmente por varios tipos de células. Los exosomas son vesículas de bicapas lipídicas similares a membranas celulares, que contienen varias sustancias, que incluyen ARN, ADN, glicolípidos y proteínas. Estos juegan un papel importante en la comunicación intracelular mediante la transferencia de varios compuestos en mecanismos fisiológicos como la respuesta inmune. Dado que estas vesículas pueden ser aisladas de los fluidos corporales de un paciente, los exosomas alogénicos tienen una ventaja sobre el sistema inmunológico, ya que pueden proteger fácilmente la carga en el torrente sanguíneo y mejorar la entrega de medicamentos a los lugares sitio específico (Yamashita et al., 2018).

Partículas nanocristalinas: Las partículas nanocristalinas son partículas de fármacos sin portadores con un tamaño de unos pocos nanómetros. Los nano cristales se preparan ampliamente para fármacos poco solubles en agua que sufren de una biodisponibilidad y absorción limitadas. Generalmente, la reducción de tamaño es una forma adecuada de mejorar la biodisponibilidad de los agentes, donde la velocidad de disolución es el paso que limita la velocidad. La estructura cristalina conduce a un aumento de la superficie total y, por tanto, aumenta la velocidad de disolución. Esta característica mejora la solubilidad, lo que es importante especialmente cuando el índice terapéutico del agente es limitado debido a problemas de absorción. Modificando la superficie de los nanocristales, es posible lograr una liberación prolongada o dirigida, permitiendo el uso de agentes terapéuticos en dosis bajas y disminuyendo los efectos secundarios (Junyaprasert & Morakul, 2015).

4.2 Funcionalización de nanopartículas para la terapia dirigida de células cancerosas

El desarrollo de nanopartículas terapéuticas que sean seguras y eficaces es una tarea crucial debido a los distintos factores que se deben tomar en cuenta. Como un ejemplo, se debe saber, que tan pronto como las nanopartículas entren al torrente sanguíneo, estas son altamente propensas a la agregación y opsonización de proteínas, es decir, a ser marcadas y reconocidas por el sistema inmunológico, lo que limita la

biodisponibilidad de la molécula en el cuerpo humano. Para solucionar esta problemática, se pueden funcionalizar las NPs, es decir se puede recubrir sus superficie con algunas moléculas como polietilenglicol (PEG), carbohidratos, grupos acetilo o restos de proteínas (péptido de arginina-glicina aspartato (RGD), albúmina), para mejorar su tiempo de retención dentro del torrente sanguíneo. No obstante, el cambio en la superficie de las NPs puede alterar su capacidad de reconocimiento en la terapia dirigida (Sanna & Sechi, 2020).

La modificación de la superficie de las nanopartículas es una metodología eficaz para corregir o atenuar problemas relacionados con la toxicidad y absorción de las NPs, ya que ambos fenómenos están estrechamente relacionados con la composición de la superficie de las NPs. La funcionalización superficial de las implica un proceso que tiene como objetivo mejorar y agregar propiedades útiles para su uso en aplicaciones médicas. Los diferentes tipos de nanomateriales tienen propiedades químicas características, además de grupos funcionales expuestos en su superficie para ser utilizados en los primeros pasos de la funcionalización. Generalmente, la primera fase de la modificación de la superficie se basa en el uso de reticuladores homo o heterobifuncionales con el objetivo de agregar un grupo funcional orgánico (R-NH₂, R-COOH, etc.) útil que se pueda unir a moléculas biológicas (Sanità et al., 2020) .

La funcionalización de NPs, normalmente se realiza mediante modificaciones en su superficie con ligandos. Los ligandos se unen a la periferia de las nanopartículas para que estas a su vez se puedan unir a los receptores en el sitio del tumor diana. Los ligandos se pueden clasificar como proteínas (anticuerpos y sus fragmentos), ácidos nucleicos (aptámeros) u otros ligandos (péptidos, vitaminas y carbohidratos), que generalmente se unen al receptor sobre expresado de forma única por las células tumorales. Los ligandos juegan un papel vital en la mejora de la captación celular de NPs a través del proceso de endocitosis, de esta manera las NPs de circulación prolongada permiten la administración eficiente del fármaco al sitio del tumor mediante el fenómeno de EPR, y la internalización del nanosistema da como resultado un efecto terapéutico mejorado (Prabhu et al., 2015).

Las modificaciones de superficie con proteínas pueden mejorar la retención y el direccionamiento de las nanopartículas portadoras de fármacos. El uso de péptidos dirigidos a tumores ha experimentado un renovado aumento de popularidad, siendo los péptidos más extendidos RGD, iRGD e iNGR. Estos péptidos se basan en la regulación positiva de receptores de ligandos específicos que se encuentran comúnmente en los tumores sólidos. El uso de péptidos dirigidos a tumores para la administración de fármacos de liposomas y polímeros, en particular para cánceres de tumores sólidos, se está convirtiendo en una estrategia cada vez más común. Si bien la mayoría de estos péptidos se dirigen a las proteínas reguladas en las células tumorigénicas, continúa una intensa investigación para encontrar otros objetivos específicos de la enfermedad. Por otra parte, la unión de anticuerpos a la superficie de la nanopartícula es una alternativa prometedora para mejorar las probabilidades de unión específica, limitando así los efectos fuera del objetivo. Sin embargo, a pesar de la facilidad teórica con la que se puede emplear la estrategia, es técnicamente difícil producir un anticuerpo activo unido a la superficie debido a las propiedades intrínsecas de los anticuerpos (por ejemplo, presentación de epítopos, etc.) (Shreffler et al., 2019).

Para aumentar el tiempo de circulación, las nanopartículas en bulto; es decir que se encuentran en grandes cantidades; se pueden modificar químicamente con una variedad de compuestos, incluido el polietilenglicol (PEG). La PEGilación, quizás la modificación química más común, es la adición de polietilenglicol a la superficie de una nanopartícula generalmente basada en la hidrofobicidad del material. Factores como el peso molecular del PEG pueden afectar drásticamente la nano-biointerfaz al aumentar el tamaño de las nanopartículas o la densidad de carga superficial. Además, se ha demostrado que la PEGilación puede mejorar la biocompatibilidad de las NPs (Sanità et al., 2020).

Aunque la búsqueda de tratamientos sitio específicos perfectos continúa dentro del campo, la capacidad avanzada de camuflar una superficie de nanopartículas sintéticas con una capa biológica para aumentar el tiempo de retención y utilizar el tráfico

celular para dirigir la administración de fármacos representa un paso sustancial en estas investigaciones (Shreffler et al., 2019).

5. Justificación

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células y su diseminación hacia otros tejidos. Además, esta sigue prevaleciendo como la segunda causa de muerte más común entre mujeres en todo el mundo (World Health Organization, 2021b). Los tratamientos actuales para este cáncer incluyen cirugía, radiación, terapia hormonal y quimioterapia. Estos tratamientos son efectivos, pero frecuentemente causan daños secundarios debido a que las células sanas son vulnerables a los efectos indeseables de dichas estrategias. Los nanoportadores han surgido como una modalidad de tratamiento importante para la oncología terapéutica. Esto se debe a que las nanopartículas son vectores de administración de fármacos personalizados capaces de dirigir grandes dosis de agentes quimioterapéuticos o genes terapéuticos a malignas células sin afectar a las células sanas (S. T. Jahan et al., 2017). El objetivo de la mayoría de los nanodispositivos es prevenir la degradación de moléculas activas para tener una biodisponibilidad mejorada y regular su perfil farmacocinético, ya que la mayoría de los fármacos se asocian con algunas limitaciones, como la escasa solubilidad en agua, el tamaño y el área de superficie inadecuada, la biodistribución, los problemas de focalización y el bajo índice terapéutico, es por esto que surge la necesidad de mejores tratamientos en sitios específicos.

6. Preguntas de investigación

- ¿Cuáles son las diferentes estrategias que emplean nanotecnología para dirigir tratamientos a órganos específicos?
- De las estrategias utilizadas, ¿Cuáles serían más recomendables para el tratamiento de la metástasis del cáncer de mama a diferentes órganos?

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

Describir, analizar, examinar y exponer el estado del arte de la Nanoterapia como herramienta para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico, dado el número limitado de trabajos científicos y resultados clínicos que existen en esta área de la nanomedicina para adoptar una perspectiva teórica, sobre los retos que sigue afrontando la nanotecnología en este campo de la medicina. Y que además, en un futuro cercano, pueda ser aterrizada experimentalmente y comprobada clínicamente.

7.2. Objetivos específicos

- I. Examinar las bases de datos a fin de copilar información actual y relevante sobre la nanoterapia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico.
- II. Establecer datos inherentes en relación al cáncer de mama metastásico: concepto, desarrollo, causas e implicaciones en el cuerpo; hacia donde suele metastatizar, y los tratamientos nanotecnológicos ya utilizados en esta área.
- III. Identificar, analizar y comparar los tipos de nanopartículas que se utilizan para el tratamiento o diagnóstico del cáncer metastásico.
- IV. Identificar, analizar y comparar los tipos de funcionalización en las nanopartículas que se utilizan para el tratamiento o diagnóstico del cáncer metastásico.
- V. Seleccionar aquellos tratamientos sitio específicos que empleen la nanoterapia, para analizar su efectividad, mediante los estudios *in vivo* e *in vitro* que se han reportado.
- VI. Instuir la importancia de la nanoterapia en el diagnóstico y tratamientos aplicados en cáncer de mama metastásico.

8. Metodología

Para preparar el presente trabajo, durante la primavera del año 2021, se buscó por primera vez en la base de datos de acceso libre y especializado en ciencias de la salud, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), estudios sobre el cáncer de mama metastásico con un enfoque particular en la investigación que tiene potencial relevancia en el campo de la nanotecnología. El enfoque de esta búsqueda eran los tratamientos sitio específicos que utilizaran nanopartículas u otros nanosistemas como una herramienta, sin embargo se revisaron otros estudios, si eran relacionados al tema de este trabajo.

Para los artículos referenciados en los resultados, hubo una restricción, a solo textos publicados en los últimos 10 años (2011 – 2021). Conforme avanzó la investigación, los parámetros de búsqueda se establecieron en solo artículos, documentos y revisiones que contuvieran las palabras: *nano*, *breast cancer*, *metastasis*, Artículos que no se centraban en la metástasis del cancer de mama fueron excluidos de esta investigación, así como aquellos especializados en un solo tipo de metastasis. Además se utilizó la función “Artículos similares” de PubMed para descubrir más artículos de interés. Cabe mencionar, que se revisaron las bibliografías de todos los artículos recuperados para determinar otros artículos relevantes.

9. Resultados

9.1 ¿Qué tipo de Nanopartículas se utilizan en los tratamientos para el cáncer de mama metastásico?

Después de varias décadas de desarrollo tecnológico, los sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas han comenzado a ser muy prometedores. Las nanopartículas utilizadas para la administración de fármacos se pueden fabricar fácilmente a partir de materiales orgánicos y poliméricos o inorgánicos, y sus estructuras son diseñadas para cargar medicamentos contra el cáncer en una variedad de distintas formas. Las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas

también pueden ajustarse finamente adaptando sus composiciones químicas, tamaños, formas, estructuras, morfologías y propiedades superficiales. Varios de estos sistemas de administración han sido aprobados para la terapia del cáncer de mama metastásico en las clínicas (Tabla 1), y muchos más se encuentran actualmente en ensayos clínicos o evaluaciones preclínicas (Albanese et al., 2012; Eifler & Shad Thaxton, 2011).

Tabla 1. Lista de nanomedicinas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Nombre	Descripción	Ventajas	Año de aprobación	Referencia
Abraxane®	Nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina	Solubilidad mejorada; entrega mejorada al tumor	FDA (2005)	(Montero et al., 2011)
Genexol - PM	Micela de metoxi-PEG-poli (d, l-lactida) paclitaxel	Solubilidad mejorada; entrega mejorada al tumor; Reduce la toxicidad	FDA (2007)	(Oerlemans et al., 2010)
Caelyx	Liposoma PEGilado cargado con Doxorubicina	Entrega mejorada al tumor; Mata selectivamente a las células afectadas	EMA (1996)	(European Medicines Agency, n.d.)
Myocet	Liposoma cargado con Doxorubicina	Interfiere con el ADN de las células, evitando que las células hagan copias de ADN y produzcan proteínas.	EMA (2000)	(Lao et al., 2013)
Doxil	Liposoma PEGilado cargado con Doxorubicina	Interfiere con el ADN de las células, evitando que las células hagan copias de ADN y produzcan proteínas.	FDA (1995)	(Barenholz, 2012)

Las terapias basadas en nanopartículas están preparadas para mejorar significativamente los resultados del tratamiento para las enfermedades oncológicas, prometiendo remodelar el panorama de la industria farmacéutica. En este trabajo se revisaron alrededor de cincuenta y cinco tratamientos sitios específicos que utilizan la nanotecnología como una herramienta para la terapia del cáncer de mama metastásico (Tabla 2). Se reportó que las nanopartículas poliméricas prevalecieron como los nanos vehículos más utilizados en los últimos seis años, seguidos de los liposomas, que son la herramienta con más años de aparición (Fig.5)

Las Nanopartículas poliméricas son quizás la forma más simple de materiales para aplicaciones de nano medicina debido a su facilidad de síntesis y amplia aplicabilidad en todos los aspectos del campo. La utilidad de los polímeros para mejorar las ventajas terapéuticas y de diagnóstico sobre los medicamentos convencionales se evidencia por su prevalencia en la Fig.5 y sus continuas investigaciones en ensayos clínicos. Los polímeros incluyen aquellos que son sintéticos, pseudo-sintéticos o que surgen de fuentes naturales. Su aplicación ha abarcado toda la escala de tamaños de nanomateriales, desde cadenas de un solo polímero hasta grandes agregados, dependiendo del resultado terapéutico requerido (Bobo et al., 2016; Duncan, 2014).

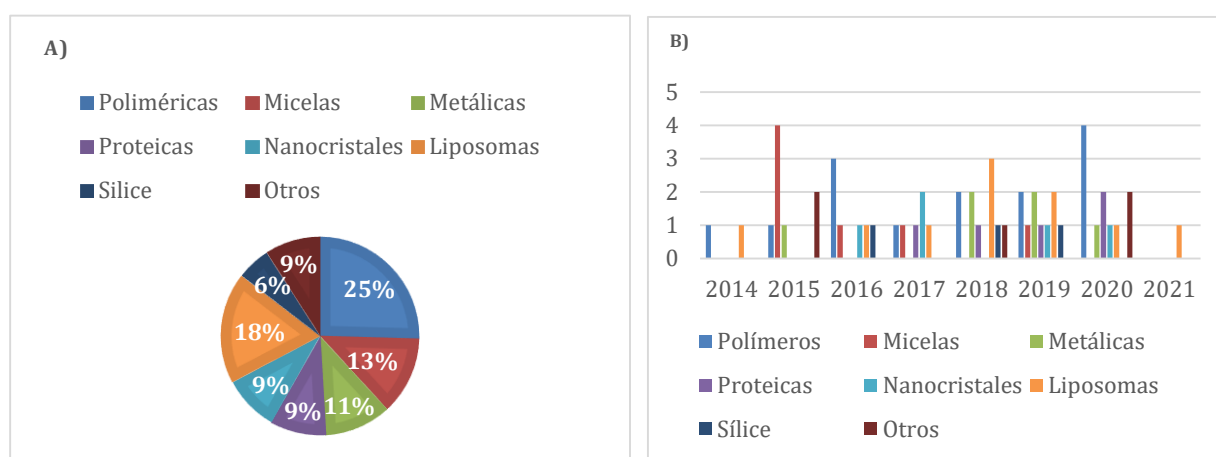


Fig. 6. A) Nanopartículas reportadas utilizadas en los tratamientos sitio específicos para el cáncer de mama metastásico. B) Nanopartículas utilizadas en los tratamientos sitio específicos para el cáncer de mama metastásico por año

Consecuentemente, está la utilización de liposomas para la administración de fármacos, que ha tenido un impacto significativo en la farmacología; ya que medicamentos aprobados con alta toxicidad o baja biodisponibilidad se benefician de la naturaleza estabilizadora y la biodistribución mejorada de los liposomas en circulación. Descrita por primera vez en 1965, la forma más simple de liposoma es una bicapa de fosfolípidos que rodea un núcleo acuoso. Podría decirse que los liposomas son la clase de nanopartículas que se sintetiza más fácilmente que puede integrar ligandos de direccionamiento establecidos en portadores de fármacos liposómicos ya aprobados para crear nuevas combinaciones potenciales para mejorar la terapia entrega. Se autoensamblan y tienen dominios anfipáticos que rodean un núcleo acuoso que permite

químicamente a rápida integración de múltiples moléculas con diferentes propiedades fisicoquímicas. Los avances han facilitado tratamientos sitios específicos conjugando ligandos del receptor de la superficie celular a la superficie del liposoma. Los liposomas se convirtieron en las primeras nanomedicinas en ser aprobadas para su uso clínico por la FDA (Allen & Cullis, 2013; Vaage et al., 1992). Sin embargo, hasta el año 2021, solo hay cinco nanomedicamentos aprobados por la FDA o EMA que se utilicen en tratamientos sitio específicos para el cáncer de mama metastásico. Siendo los liposomas, las nanopartículas más recurrentes (Tabla 1).

En tercer lugar se encuentran las micelas poliméricas, que consisten en anfífilos poliméricos autoensamblados diseñados para la administración controlada de fármacos hidrófobos. Mediante un diseño cuidadoso del equilibrio hidrofóbico / hidrofílico en el anfífilo, se puede controlar el tamaño y la morfología de las micelas ensambladas. El núcleo interno es hidrófobo y se puede utilizar para encapsular medicamentos poco solubles en agua, mientras que la superficie exterior es lo suficientemente polar como para permitir la disolución en solución acuosa (Oerlemans et al., 2010), estas moléculas representan alrededor del 9% de las investigaciones y un tratamiento aprobado por la FDA para su uso clínico. Posteriormente, con aproximadamente el mismo porcentaje de estudios reportados, están las nanopartículas proteicas, que abarcan desde fármacos conjugados hasta proteínas modificadas en las que la el agente terapéutico es la propia proteína. Las nanopartículas de proteínas buscan utilizar las propiedades naturales de las proteínas, permitiendo la disolución y el transporte de compuestos farmacológicos en la sangre durante la circulación para reducir la toxicidad (Neek et al., 2019). Abraxane es un ejemplo de un conjugado proteína-fármaco. Aprobado por la FDA en 2005, Abraxane es paclitaxel unido a nanopartículas de albumina diseñado para eliminar la necesidad del solvente tóxico. Las partículas de paclitaxel unidas a proteínas de albúmina sérica humana mejoraron el tiempo de infusión y eliminaron la necesidad de coadministración de potentes antihistamínicos o dexametasona. Más allá del objetivo inicial de reducir la toxicidad, un estudio adicional de Abraxane ha encontrado una farmacocinética mejorada y una inhibición tumoral mejorada debido a la unión endotelial mejorada y la transcitosis de la nanopartícula. Abraxane ha ejemplificado las nanopartículas de proteína-fármaco

como excelentes nanomateriales para mejorar la toxicidad y la entrega pasiva a un objetivo deseado (Desai et al., 2006; Green et al., 2006).

En el siguiente lugar, los nanocristales, que son únicos en su clase porque las nanopartículas en sí están compuestas al 100% de compuestos farmacológicos. El área de superficie aumentada para la disolución, debido a las dimensiones a nano escala, conduce a una mayor velocidad de disolución y también a una mayor solubilidad por saturación. La producción de nanopartículas cristalinas se ha aplicado tanto a fármacos orgánicos como a materiales inorgánicos. Los problemas de solubilidad relacionados con una serie de compuestos farmacológicos se han solucionado mediante la conversión a nanocristales (Shegokar & Müller, 2010). Las nanocristales se limitan a hidroxiapatita para su uso en los tratamientos del cáncer de mama.

Finalmente las nanopartículas inorgánicas, como lo son las metálicas y las hechas a base de sílice, en conjunto representan alrededor del diecisiete por ciento de los estudios reportados, esto se debe las distintas propiedades que se presentan. Por ejemplo, las nanopartículas de hierro tienen un perfil de investigación emergente gracias a su resonancia magnética, usualmente estas se componen de un núcleo de hierro recubierto por un polímero, en el caso específico del tratamiento de cáncer de mama metastásico, estas se utilizan para calentar el ambiente de los tumores cancerígenos, lo que trae consigo una muerte celular programada. Por otra parte, otro metal popular es el oro, las NPs de oro tienen una combinación única de propiedades ópticas, térmicas y tamaño, forma y química de la superficie sintonizables (Bobo et al., 2016; Y. X. J. Wang, 2015), cabe mencionar que en este trabajo, son las NPs de oro, las más mencionadas dentro de la categoría de nanopartículas inorgánicas.

9.2 Funcionalización de las Nanopartículas

Las características únicas de las células cancerosas se pueden aprovechar en los tratamientos sitio específicos. Las células cancerosas a menudo sobre expresan antígenos tumorales, estructuras similares a los carbohidratos o receptores de factores

de crecimiento. Sobre la base de este concepto, se pueden utilizar diferentes tipos de ligandos como moléculas direccionales activas para funcionalizar las nanopartículas. La elección del ligando depende de las células a las que se dirigirá (Muro, 2012). Los ligandos más frecuentemente utilizados en los nanotratamientos para el cáncer de mama metastásico, son los siguientes:

El ácido fólico: El folato se conoce comúnmente como ácido fólico, que pertenece a la familia de la vitamina B. El ácido fólico tiene una afinidad 30 veces mayor por el receptor de folato que otros derivados de folato, esto se debe principalmente a que es una molécula de peso ligero y también tiene un menor número de ligandos que son inmunogénicos y tóxicos. Las moléculas conjugadas con folato ingresan a la célula a través de un proceso de endocitosis mediado por receptores para la liberación intracelular dirigida de agentes terapéuticos. Los conjugados de fármacos, liposomas, NPs de lípidos sólidos, NPs poliméricas, y micelas se adaptan con folato para disminuir el efecto de permeabilidad y retención aumentada (Zwicke et al., 2012). En alrededor del 15% de las NPs reportadas en este trabajo, fueron funcionalizadas con esta molécula.

Anticuerpos: Los anticuerpos son los ligandos dirigidos más diversos y ampliamente utilizados que ofrecen las ventajas de un alto grado de especificidad para los tejidos diana. Sin embargo, los anticuerpos deben unirse a las NPs de forma adecuada, ya que la unión imprecisa a las NPs sin especificidad puede afectar la actividad del anticuerpo. En la terapia del cáncer de mama metastásico, los receptores HER2 son los objetivos más comunes de un anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpo también se utilizan porque poseen un tiempo de circulación más largo, un tamaño más pequeño y una inmunogenicidad baja, así como la capacidad de superar el impedimento estérico para la unión en comparación con el anticuerpo completo. Los fragmentos de unión a antígeno (Fab), así como los fragmentos variables de cadena simple (scFv) de un anticuerpo, tienen dos cadenas ligeras y dos pesadas que pueden unirse a receptores o antígenos. Estas cadenas ligeras y pesadas son proteínas en forma de Y, que puede unir antígenos a la célula cancerosa y aumentar la absorción del fármaco. Tanto los Fab como los scFv carecen del dominio fragmentado cristizable (Fc) que está presente en todo el

anticuerpo responsable. La falta del dominio Fc reduce la inmunogenicidad de los fragmentos de anticuerpos (H. Chen *et al.*, 2013; Sultana *et al.*, 2013). Sin embargo, para el tratamiento de la metástasis del cáncer de mama, el uso de fragmentos de anticuerpos es mayormente reportado, en comparación con el uso de anticuerpos completos.

Inhibidores de la angiogénesis. Los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), las integrinas, el receptor de la metaloproteinasa de la matriz y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) son los objetivos para el deterioro de la angiogénesis en el tejido tumoral. La expresión de la integrina $\alpha V\beta 3$ se encuentra en células endoteliales activadas, melanoma y glioblastoma. Varios péptidos y peptidomiméticos han mostrado resultados alentadores para la unión a integrinas $\alpha V\beta 3$. Por tanto, dirigirse a los receptores de la integrina permitirá que las NPs se internalicen a través del mecanismo de captación basado en el receptor. Las secuencias de péptidos como el ácido arginil glicil aspártico (RGD) tienen una alta afinidad por los receptores de integrina $\alpha V\beta 3$ sobreexpresados en vasculaturas angiogénicas (Lammers *et al.*, 2016). Los inhibidores de la angiogénesis para la funcionalización de nanopartículas tienen la ventaja de superar las barreras fisiológicas y, por lo tanto, difunden las NPs a través del tumor independientemente del tamaño del tumor. Algunos tumores específicos y receptores de células endoteliales tumorales reconocen y se unen a través de la secuencia específica del péptido. Por ejemplo, se ha descubierto que las NPs de PLGA-PEG injertadas con RGD mejoran el índice de dirección así como la eficacia antitumoral *in vivo* (Jain *et al.*, 2011; Kumar Khanna, 2012).

Metaloproteinasas de la matriz: Las metaloproteinasas de matriz (MMP) pertenecen a una clase de endopeptidasas dependientes del zinc estructuralmente. Las MMP son un componente fisiológico esencial implicado en la reparación de tejidos, morfogénesis y angiogénesis. La metaloproteinasa de matriz de membrana tipo 1 (MT1-MMP) se expresa en células tumorales endoteliales angiogénicas. La MT1-MMP funciona degradando la matriz extracelular, desempeñando un papel en la angiogénesis, metástasis, invasión y migración de células endoteliales, y en la formación de vasos capilares, además que activa la MMP-2 (Latronico & Liuzzi, 2017; G. Yao *et al.*, 2013).

En este trabajo se reportó el uso de la MMP-2 que hidroliza el colágeno tipo IV, un componente de la membrana basal con el objetivo entregar el fármaco a la región más profunda del tejido tumoral (Cun et al., 2019).

Ácido Hialurónico: El ácido hialurónico (HA) es un ligando natural para el grupo de receptores de diferenciación 44 (CD44). CD44 se sobreexpresa en las células cancerosas, lo que ayuda en la migración e invasión celular. Las NPs funcionalizadas con HA se benefician en el desarrollo de nanoportadores que demuestran una acumulación de tumores. Se ha reportado que las nanopartículas catiónicas modificadas con HA podrían ser prometedoras para superar el cáncer de mama (Mattheolabakis et al., 2015).

Un resumen de los ligandos más frecuentemente utilizados en cáncer de mama metastásico y sus blancos, se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Nanopartículas utilizadas contra la metástasis del cáncer de mama.

Tipo de Nanopartículas	Fármaco/ Agentes terapéuticos	Funcionalizadas	Blanco	Función	Ensayos clínicos	Referencia
Nanopartículas de PLGA-PEG	Docetaxel PI3 K / inhibidor de Aktin	Folato	Receptor de folato	apoptosis celular mejorada a través de la regulación a la baja del nivel de expresión de P-gp	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Y. Xu et al., 2016)
Micelas sensibles a pH	Doxorrubicina	Ácido fólico	Receptor de folato	inhibición del crecimiento tumoral MDR	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Nguyen et al., 2015)
Nanomicelas	Doxorrubicina MDR1siRNA	Ácido fólico	Receptor de folato	generar efectos anticancerígenos sinérgicos y volver a sensibilizar eficazmente las células de cáncer de mama resistentes a DOX	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Y. Wu et al., 2016)
Nanopartículas de PCDA-PEG	Doxorrubicina curcumina	Biotina	Receptor de biotina	administración dirigida al tumor, degradación sensible a nivel intracelular para maximizar un efecto sinérgico de quimiosensibilización y quimioterapia.	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Guo et al., 2016)
DOX / IND-Liposoma	Doxorrubicina (DOX) e indoximod (IND)	Anti-PD-1 anticuerpo monoclonal	Receptor de anticuerpo	Mejorar la concentración de fármaco en el tumor; desencadenar la muerte celular inmunogénica (ICD)	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Lu et al., 2018)

Tabla 2. Nanopartículas utilizadas contra la metástasis del cáncer de mama (continuación).

Tipo de Nanopartículas	Fármaco/ Agentes terapéuticos	Funcionalizadas	Blanco	Función	Ensayos clínicos	Referencia
Nanopartículas de péptido anfifílico escindible (péptido TGPA)	Doxorrubicina	Secuencia del péptido TGPA	Proteína - a(FAP-a)	Facilitar la penetración del fármaco a través de la barrera estromal; mejor especificidad dirigida al tumor	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Y. Zhao et al., 2016)
nanopartículas proteicas de ZnF16Pc	ZnF16Pc	Anti FAP Fragmento variable de cadena simple (scFv)	Proteína de activación de los fibroblastos(FAP)	Eliminar los CAF; mejorar la infiltración de células T	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Zhen et al., 2017)
Nanopartículas compuestas de poli-L-lisina	Gemcitabina, ácido 18β-glicirretínico	PEGiladas, péptido sustrato de MMP-2	Receptores del péptido sustrato de MMP-2	Entregar el fármaco a la región profunda del tejido tumoral	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Cun et al., 2019)
Micelas a base de polímeros glicolípidos compuestos de quitosano y ácido esteárico	Telmisartán, Doxorrubicina	Peroxisomas (PPAR-γ)	Receptor PPAR-γ	Inhibir la secreción del estroma derivado de los CAF	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Zhu et al., 2019)
Liposoma	Paclitaxel	Acido Fólico y péptido dNP2	Receptor de folato	Mejorar la captación y la penetración profunda en el receptor de folato	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Man Li et al., 2018)
Nano varillas de oro	Sulfonato de tansinona IIA de sodio y celastrol	Complejo termoliposómico que contienen grupos ricos en electrones, como tiol y cianuro	Sitios tumorales	Liberación de fármaco sensible a la temperatura; normalizar los vaso sanguíneos del tumor; regular la secreción de citosinas	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Qin et al., 2020)
Nanoheparina	Intestino de cerdo de mamíferos y heparinas de origen ascidiano	No	Receptores de la membrana	Suprimir la proliferación, la migración y la invasión de células tumorales	<i>In vitro</i>	(Piperigkou et al., 2016)
Nanopartículas del péptido Laminin Mimic transformable 1	Ciclopamina	Integrina-ligando RGD (Arg-Gly-Asp)	Receptor de integrina-ligando RGD	Restringir la migración y la invasión de células cancerosas altamente metastásicas	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(X. X. Hu et al., 2017)
Nanopartículas de albúmina cocargadas con diselenida	Ciclopamina	ácido hialurónico	receptor CD44	Romper la barrera ECM	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Feng et al., 2019)
Liposomas de PEG	Doxorrubicina	PEGiladas	Sitios tumorales	Efecto de retención y permeabilidad mejorada; efecto antiangiogénico	<i>In vivo</i> en ratones	(Kibria et al., 2016)

Tabla 2. Nanopartículas utilizadas contra la metástasis del cáncer de mama (Continuación)

Tipo de Nanopartículas	Fármaco/ Agentes terapéuticos	Funcionalizad s	Blanco	Función	Ensayos clínicos	Referenci a
Nanopartículas de hidroxiapatita	Candesartan y plásmido p53	Aminas	Receptores factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Eficacia antitumoral superior mediante un mecanismo antiangiogénico sinérgico	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(L. Zhao et al., 2017)
Nanopartículas de sílice	Plásmido de angiostatina y Candesartan	Aminas	Receptores factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Inhibir la angiogénesis; regular la baja la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(X. Gong et al., 2017)
Nanopartículas de oro	Conjugados de polietilénimina (CP)	Amidas	Receptores factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Inhibir la angiogénesis; regular la baja la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Manhong Li et al., 2015)
Liposomas de DSPE-PEG2000-LMWP	Andrografólido y doxorubicina	Péptidos penetrantes de células	Receptores factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Efecto anti-angiogénesis	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Kang et al., 2018)
Nanopartículas de cobre	Resiquimod	PEGiladas; PGA	Integrina $\alpha v \beta 3$	Poseen la capacidad de direccionamiento tumoral y propiedad de desintegración sensible al pH; anti-angiogénesis; estimular la inmunidad antitumoral	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Zhou et al., 2019)
Nanopartículas de As ₄ S ₄	As ₄ S ₄	PEG- PVC	Sitios tumorales	Incrementar la acumulación de fármacos en el tejido tumoral; reducir la angiogénesis	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(T. Wang et al., 2019a)
Nanopartículas Pluronic®	Timoquinona	Acido Hialuronico	Receptores factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	inhibir la angiogénesis	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Bhattacharya et al., 2020)
Nanopartículas de Fe ₃ O ₄	Citosina-fosfatoguanina (CpG)	3-aminopropiltrióxido	Receptor 9 tipo toll (TLR 9)	Generar una respuesta inmune antitumoral	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Xueyan Zhang et al., 2018)
Complejo de nanopartículas compuesto de 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano	Proteína 3 Beta Inflamatoria de Macrófagos (MIP3 β)	Ácido fólico y poli (etilenglicol)	Receptor folato	Inducir la maduración de las células dendríticas; suprimir la angiogénesis; reducir el crecimiento tumoral y la metástasis	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(He et al., 2020)
polisacárido de Ganoderma lucidum con nanocompuestos de oro	Polisacárido de Ganoderma lucidum	No	Sitios Tumorales	promover la maduración de las células dendríticas; ; inducir células T de memoria	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(S. Zhang et al., 2019)
Nanopartículas de lactato	ARNip específico de CD73	CD73	Receptores de Adenosina	Potenciar el efecto antitumoral	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Jadidi-Niaragh et al., 2017)

Tabla 2. Nanopartículas utilizadas contra la metástasis del cáncer de mama (Continuación)

Tipo de Nanopartículas	Fármaco/ Agentes terapéuticos	Funcionalizadas	Blanco	Función	Ensayos clínicos	Referencia
Nanopartículas PHIS / R848	Resiquimod	Ácido hialurónico de doxorubicina (HA-DOX)	Receptor CD44	Promover la maduración y activación de las células dendríticas; regular la respuesta inmune antitumoral promoviendo la infiltración de células T ; matar las células cancerosas	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Y. Liu et al., 2018)
Nanovesículas derivadas de células DC	DOX, IL-2, IFN-γ	No	Sitios tumorales	Infiltración de TL y la activación de células NK;	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(T. Wu et al., 2019)
Nanopartículas de sílice mesoporosas	Doxorubicina	Bz-COOH, NH2-PEG-NH2 y Acido fólico	Receptor de folato	Mejorar la acumulación de fármacos en el tumor; inducir una respuesta inmune contra el cáncer, incluida la maduración de las CD y la liberación de citosinas antitumorales.	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Zheng et al., 2016)
Nanopartícula de lípidos de almidón injertado	Doxorubicina, mitomicina C	Péptido iRGD	Integrinas	Mejorar la penetración de la barrera hematoencefálica;	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(T. Zhang et al., 2019)
Complejo de nanopartículas compuesto de polietilenimina	Doxorubicina y zimosán	Polietilenimina pegilada (PEG-PEI)	Sitios tumorales	Liberación dependiente del pH, reduciendo la toxicidad; promover la anti-angiogénesis	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Pawar et al., 2017)
Liposomas	Ácido zoledrónico (ZOL)	Asn-Gly-Arg (NGR) y PEG 2000	CD206 anticuerpos	Reducir el porcentaje de TAM en los tejidos tumorales; inhibir la angiogénesis tumoral	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Cai et al., 2017)
Nanopartículas de Fe3O4	Doxorubicina	Ácido hialurónico	Receptor CD44	Mejorar la captación celular, regular al alza el macrófago M1	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(T. Gong et al., 2019)
Liposoma	Doxorubicina	PEG	Receptor de Folato	Combinación de activación de células T efectoras desencadenantes; inducir ICD en sitios tumorales; promover la maduración de las células dendríticas; Disminuir la infiltración tumoral de células Treg.	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Deng et al., 2019)
Nanopartícula polimérica	SIC CR2	No	Monocitos	Suprime la expresión de CCR2 en monocitos; prevenir el reclutamiento de monocitos;	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(S. Shen et al., 2018)
Nanopartículas de ácido poli (láctico-co-glicólico)	Doxorubicina	PEGilación desprendible sensible al ácido	macrófagos asociados a tumores (TAM)	Reducir la población o densidad de TAM en tejidos tumorales.	<i>In vitro / In vivo</i> en ratones	(Niu et al., 2016)

Tabla 2. Nanopartículas utilizadas contra la metástasis del cáncer de mama (Continuación)

Tipo de Nanopartículas	Fármaco/ Agentes terapéuticos	Funcionalizadas	Blanco	Función	Ensayos clínicos	Referencia
Nanomedicina: hidrogel ensamblado con nanopartículas de PECT cargado de curcumina; Nanovacuna: Nanopartículas EAASc cargadas con péptido CpG-ODN	Curcumina (para nanomedicina), CpG-ODN (para nanovacuna)	No	Receptor 9 (TLR9)	Estimular la muerte celular inmunogénica (ICD) de las células tumorales; Aumentar la inmunidad sistémica de células T específicas del tumor.	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(X. Liu et al., 2020)
Nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con polisiloxano	Copolímero dibloque	No	Anti-CTLA-4-	La hipertermia provocada por la luz NIR mejora la permeabilidad alrededor de las células Treg asociadas a tumores	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(H. Chen et al., 2020)
Liposomas	Ácido ursólico	DSPE-PEG2000	Sitios tumorales	Disminuir el número de Tregs que residen en los tejidos tumorales.	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(N. Zhang et al., 2020)
Nanopartícula con núcleo de granzima B	Granzima B	Ácido hialurónico modificado con p-2-metacriloloxi etil fosforilcolina	Receptor CD44	Ejercer citotoxicidad; mejorar la tasa de supervivencia	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(X. Qian et al., 2019)
Nanopartículas poliméricas que utilizan copolímero de ácido poliláctico (mPEG-Dlinkm PDLLA) como núcleo y Pluronic F127 como capa	Paclitaxel, interleucina-12	No	Receptor CD206	Promover la infiltración de células T; mejorar la respuesta inmune mediada por CTL;	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Q. Hu et al., 2020)
Nanovesícula cargada con azul de metileno y cisplatino recubierta con membrana de los glóbulos rojos	Cisplatino (para quimioterapia), azul de metileno (para terapia fotodinámica)	No	Sitios tumorales	Mejorar la liberación de cargas útiles en el citoplasma; desencadenar la apoptosis de las células tumorales	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Y. Zhai et al., 2018)
Micela PEG-Fmoc-NLG	Doxorrubicina	PEG	Indoleamina 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1)	Mejorar la entrada y disminuir la tasa de depuración de DOX en plasma;	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Q. Zhai et al., 2017)
Nanopartículas de poli (ácido L-glutámico)	Combretastatina A4	Imiquimod sensible a la hipoxia	Sitios tumorales	Aumenta el porcentaje de infiltración de NK y CTL en los tumores	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(N. Shen et al., 2019)
Nanopartículas de quitosano / ácido poli (γ-glutámico)	No	No	Células CD4 T	Las nanopartículas combinadas con radioterapia inducen inmunidad antitumoral: reducen los factores protumorales sistémicos;	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Castro et al., 2020)
Nanopartículas de polietilenglicol policaprolactona (AEAA-PEG-PCL)	Silibinina, IPI-549 [fosfoinositido-3-inhibidor de la quinasa gamma (PI3Ky)]	Ligando del receptor sigma AEAA	Receptor sigma AEAA	Alterar los vasos sanguíneos y estructuras matriciales	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i> en ratones	(Jiang et al., 2020)

9.3 Tratamiento de la metástasis

Como se puede observar en la Tabla 2, los sistemas de administración de fármacos nanoparticulados se han empleado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico para mejorar la eficacia de varios agentes quimioterapéuticos. Además de una mayor eficacia, la nanoterapia supera la resistencia a los medicamentos del tumor y reduce la toxicidad. Otras ventajas reportadas de las nanopartículas incluyen la carga de medicamentos combinados en el mismo vehículo, una alta carga de medicamentos y una liberación controlada. Los agentes anticancerosos más ampliamente encapsulados fueron DOX, PTX y docetaxel. Además de estos, también se han encapsulado varios otros agentes en nanoportadores para mejorar la eficacia (Tabla 2). En la siguiente tabla 3 se puede observar las principales características de cada fármaco.

Aunque los principales fármacos reportados en la nanoterapia para el cáncer de mama metastásico son los descritos en la tabla 3, sobre todo el caso particular de la doxorubicina que abarca alrededor del 40% del total de las investigaciones reportadas en la tabla 2. Otros fármacos utilizados son: telmisartán, ciclopamina, candesartan, curcumina, risiquimod, siRNA, timiquinona, silibinina, entre otros.

Estos estudios sugieren que la carga de estos fármacos en sistemas de administración nanoparticulados ha mejorado significativamente su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Lo que muestra su potencial para considerar encapsular otros medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA en nanopartículas. De esta manera los nanoportadores pueden administrar fármacos a concentraciones más altas específicamente en el sitio del tumor. La administración dirigida al tumor puede reducir la toxicidad para las células sanas, sin embargo, el dominio de unión de los transportadores de salida se presenta dentro de la membrana celular. Por lo tanto, una vez que el fármaco se libera de los nanoportadores en el citoplasma, se puede expulsar por reflujo a menos que haya un inhibidor presente; si la entrega mediada por nanoportadores supera la capacidad de salida de los

transportadores, puede lograr algunos resultados fructíferos. Sin embargo, aún no se reporta, que estos puedan vencer la resistencia a los medicamentos (Gote et al., 2021)

Tabla 3. Principales fármacos utilizados en la nanoterapia contra el cáncer de mama metastasico

Fármaco	Características	Referencia
Doxorrubicina (DOX)	La doxorrubicina (DOX) es un antibiótico anticanceroso a base de antraciclina que actúa inhibiendo la enzima topoisomerasa II (las células cancerosas necesitan esta enzima para dividirse y esparcirse) o reduciendo el estrés oxidativo en las células cancerosas. El uso clínico de DOX está limitado debido a su cardiotoxicidad dependiente de la dosis. Otras toxicidades convencionales de DOX incluyen mielosupresión, náuseas y vómitos agudos, alopecia, estomatitis y reacciones de extravasación. La aparición de resistencia a múltiples fármacos y la baja especificidad contra las células cancerosas son problemas adicionales con el uso de DOX.	(Shafei et al., 2017)
Paclitaxel (PTX)	El paclitaxel (PTX) es un fármaco lipofílico contra el cáncer, aislado del tejo del Pacífico (<i>Taxus brevifolia</i>). PTX es un compuesto anticanceroso hidrofóbico, ampliamente utilizado como agente de primera línea para el tratamiento del cáncer de mama. Actúa inhibiendo las estructuras microtubulares dentro de la célula, lo que finalmente provoca la muerte celular. Para mejorar la solubilidad de PTX, está formulado como Taxol® (Bristol Meyers Squibb, Nueva York, NY, EE. UU.), que contiene Cremophor EL y etanol deshidratado (50:50) como agentes solubilizantes. Sin embargo, estas formulaciones se asocian con efectos secundarios como neuropatía por hipersensibilidad y neurotoxicidad.	(B. Tang et al., 2018)
Docetaxel (DTX)	El docetaxel (DTX) es un agente anticáncer lipofílico y un taxano semisintético derivado del árbol europeo <i>Taxus baccata</i> . El DTX actúa uniéndose reversiblemente a los microtúbulos, promoviendo la estabilización transitoria de la estructura e impidiendo su desamblaje, lo que conduce a la detención del ciclo celular. Por lo tanto, el docetaxel es un fármaco citostático para el control del crecimiento del tejido tumoral.	(Da Rocha et al., 2020)

9.4 Nanoterapia dirigida

La interacción eficaz ligando-receptor depende de algunos criterios que incluyen la disponibilidad del receptor en las células cancerosas y la expresión exclusiva de estos receptores en las células diana, pero no en las células sanas. Como se puede observar en los resultados reportados, los sistemas de nanoportadores sitio específicos utilizan ciertos receptores que se sobreexpresan en las células cancerosas en comparación con las células normales para la administración selectiva de agentes terapéuticos a las células cancerosas. La interacción entre los ligandos de las NPs y los receptores de la superficie de las células cancerosas induce una endocitosis mediada por receptores, que

permite que las NPs internalizadas liberen con éxito los fármacos terapéuticos (Y. Yao et al., 2020). Entre los blancos (receptores) más reportados en la Tabla 2 se encontraron los siguientes:

Receptores de Folato: El receptor de folato se sobreexpresa en tumores sólidos como el del cáncer de mama, a diferencia de los tejidos normales que carecen de tal abundancia de receptores. Es un receptor de superficie celular que está anclado por glicosilfosfatidilinositol. Este receptor es muy apropiado y perfecto para atacar células tumorales, esto se debe principalmente a que el folato es una molécula de peso ligero. Es muy fácil que el ácido fólico se conjugue con los sistemas de administración de fármacos o de administración de genes. Las interacciones que tienen lugar sobre la superficie de una célula objetivo entre los receptores de folato y los ligandos del ácido fólico ayudan a facilitar la endocitosis específica de tumores mediada por receptores (Bajpai et al., 2021). Un ejemplo específico son los liposomas reportados por (Man Li et al., 2018) que encapsulan paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama y su metástasis cerebral, dichas NPs están funcionalizadas con Ácido fólico lo que logró una eficaz entrega a los receptores de folato y como consecuencia una actividad antitumoral mejorada.

Receptor CD44: El CD44 es un receptor de adhesión a la superficie celular que se expresa en gran medida en las células cancerígenas y regula la metástasis del cáncer de mama. Su interacción con ligandos apropiados de la matriz extracelular promueve los procesos de migración e invasión involucrados en las metástasis. Originalmente se identificó como un receptor de hialuronano o ácido hialurónico, pero otros ligandos como la osteopontina, colágenos y metaloproteinasas de matriz también pueden ser utilizados. La escisión, desprendimiento y niveles elevados de CD44 soluble en el suero de los pacientes, es un marcador de la carga tumoral y la metástasis en el cáncer de mama. Observaciones recientes han demostrado que el dominio intracelular de CD44 está relacionado con el potencial metastásico de las células de cáncer de mama (Senbanjo & Chellaiah, 2017). En 2019 (Gong et al., 2019) reportaron, nanopartículas de Fe₃O₄ que encapsulaban DOX modificadas con ácido hialurónico, para ser enviadas a los

receptores CD44 de las células tumorales, lo que logro una acumulación mejorada de las NPs en tumores específicos, como consecuencia se reportaron efectos antitumorales y antimetástasis mejorados demostrados tanto in vitro como in vivo.

Sitios tumorales (endotelio tumoral): El crecimiento de tumores sólidos se puede inhibir previniendo la angiogénesis, que es la producción de nuevos vasos sanguíneos para un suministro de sangre principalmente en el núcleo del tumor para proporcionar oxígeno y nutrientes esenciales. Por lo tanto, el diseño de nanotransportadores que se dirijan activamente a la angiogénesis puede resultar muy útil para regular el crecimiento del cáncer y el potencial metastásico asociado. El dirigirse al endotelio tumoral tiene las siguientes ventajas: no hay necesidad de que los nanotransportadores crucen las barreras endoteliales para alcanzar su sitio de destino; los nanoportadores tienen la facilidad de accesibilidad para unirse a los receptores endoteliales después de la inyección intravenosa; las células endoteliales son menos propensas al riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento que las células tumorales debido a su alta estabilidad genética; y este enfoque se puede aplicar a todos los tipos de tumores, ya que la mayoría de los marcadores se expresan en las células endoteliales (Prabhu et al., 2015). Las nanopartículas de As₄S₄ reportadas por (T. Wang et al., 2019) son un ejemplo de NPs dirigidas a los sitios tumorales, este tratamiento mostro una reducción en la angiogénesis de la metástasis hacia el pulmón en ensayos in vivo, además de un mayor tiempo se supervivencia en los ratones utilizados durante los experimentos.

Receptor de VEGF: Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inducen la angiogénesis tumoral y la neovascularización debido su capacidad para unirse y activar la cascada de señalización del receptor de VEGF (VEGFR) .Estos receptores son una buena estrategia para el direccionamiento de los sistemas nanoparticulados asociados con la angiogénesis. Los oncogenes y la hipoxia tumoral aumentan los niveles de VEGF en las células tumorales. La angiogénesis puede inhibirse dirigiéndose a VEGF para prevenir la unión del ligando al receptor VEGFR y activar una vía endocítica (Byrne et al., 2008). Como el caso particular de los liposomas que encapsulan DOX que exhibieron una acumulación mejorada en los tejidos tumorales y una penetración

intratumoral profunda debido a los receptores VEGFR. El efecto de la doxorubicina condujo a una inhibición evidente del crecimiento tumoral en un modelo de ratón con tumor de mama ortotópico y a una prevención eficaz de la metástasis pulmonar. El mecanismo terapéutico se asoció con el efecto anti-angiogénesis (Kang et al., 2018).

Integrina $\alpha\beta3$: La integrina $\alpha\beta3$, es un receptor de células endoteliales para proteínas de la matriz extracelular, como el fibrinógeno (fibrina), vibronectina, trombospondina, osteopontina y fibronectina. Estas proteínas comparten una característica estructural común, la presencia de una secuencia de tres aminoácidos (es decir, arginina-glicina-ácido aspártico, RGD). Los derivados de los oligopéptidos RGD (Arg-Gly-Asp) pueden unirse y bloquear las integrinas $\alpha\beta3$ endoteliales. La integrina $\alpha\beta3$ también está relacionada con la señalización de VEGFR. Se ha descubierto que el bloqueo de la unión al receptor de la integrina $\alpha\beta3$ está asociado con la regulación a la baja del VEGF, inhibiendo así la angiogénesis tumoral de forma sinérgica (Desgrosellier & Cheresh, 2010). Las nanopartículas de cobre cargadas con risiquimod reportadas por (Zhou et al., 2019) y modificadas con un ligando RGD mostraron una excelente capacidad de direccionamiento tanto para el tumor de mama primario como para las metástasis pulmonares y, además, suprimieron drásticamente el crecimiento y la metástasis del tumor a través de la anti-angiogénesis.

Para poder realizar un análisis comparativo, en la tabla 4 se pueden observar los principales blancos utilizados en la nanoterapia para el cáncer de mama no metastásico. Entre los diferentes blancos encontrados en estos tratamientos se encuentran los receptores del factor de crecimiento epidérmico, los receptores HER2 y los receptores LHRH.

Receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Como un receptor transmembrana, el EGFR pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa (RTK), que se activa al unirse al factor de crecimiento transformante ($TGF-\alpha$) y al factor de crecimiento epidérmico (EGF), y modula la proliferación celular, adhesión, transcripción, migración y angiogénesis. Se ha encontrado que el EGFR se expresa de forma aberrante

en muchos tumores como en los cánceres de mama, donde alrededor del 25-30% de los casos se atribuyen a sobreexpresión de EGFR. Los grupos excesivos de EGFR en el dominio extracelular de las células de cáncer de mama (100 veces más que las células normales) y una mayor afinidad de unión hacia el EGF lo convierten en un objetivo racional para su ligando (S. Jahan et al., 2021).

Tabla 4. Nanopartículas utilizadas en el cáncer de mama no metastásico

Nanopartículas	Funcionalizadas	Blanco	Función	Referencia
Micelas cargada con aminoflavona	GE11, un péptido de 12 aminoácidos	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Mayor captación celular y fuertes efectos inhibidores del crecimiento en las células cancerosas	(Brinkman et al., 2016)
Liposomas que incorporan celastrol e irinotecan	Ácido fólico	Receptor de folato	Perfiles de liberación de fármaco más altos y favorecer la liberación dirigida a las células cancerosas	(Soe et al., 2018)
Liposomas de capecitabina	Conjugado colesterol-THP	Receptores HER2	Mejora la especificidad y eficacia de las NPs al mejorar la captación celular, la citotoxicidad y la regresión tumoral en el tumor	(Singh et al., 2020)
Micelas que encapsulan doxorubicina	Ácido hialurónico	Receptor CD44	Inhibe la migración e invasión de células tumorales, inhibiendo así la metástasis tumoral.	(Yang et al., 2020)
Liposomas que encapsulan doxorubicina	Ligando DSPE-PEG	Integrina $\alpha\beta3$	Dirige de manera confiable la nanopartícula las células tumorales. Además de mejorar la supervivencia en ratones	(Covarrubias et al., 2019)
Nanopartículas de dextrano	Ligando LHRH	Receptores LHRH	Una captación celular mejorada y una citotoxicidad promovida, además de mejorar significativamente la eficacia antitumoral y anti metástasis	(Mingqiang Li et al., 2015)

Receptores de Estrógeno: Los receptores de estrógeno son receptores nucleares involucrados en el crecimiento interno y el desarrollo de los sistemas reproductores femeninos como lo son, ovario, mama y endometrio. Las hormonas de estrógeno actúa uniéndose a los receptores de estrógeno, ER α y ER β , ubicados en tejidos o células, y juega un papel vital en el desarrollo del cáncer. En las células mamarias sanas, la expresión de ER α es inferior al 10 %, pero en las células de cáncer de mama se encuentra una regulación al alza significativa de la expresión de ER (80 %). La expresión elevada de los receptores de estrógeno en el cáncer de mama los convierte en objetivos potenciales para la administración específica de agentes citotóxicos (H. Tang et al., 2020).

Receptores HER2: El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se expresa en exceso (100 a 1000 veces más que las células mamarias normales) para mantener el crecimiento anormal de las células cancerosas mamarias. Los estudios demostraron que entre el 25% y el 30% de los casos de cáncer de mama tienen amplificación del gen HER2, que es responsable del efecto MDR (Resistencia a múltiples fármacos) y la recurrencia del tumor. Por lo tanto, HER2 se prevé como un objetivo prometedor para la administración de fármacos (Nath et al., 2021).

Receptores LHRH: Producida en el hipotálamo, la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) desencadena la liberación de hormonas sexuales esteroideas, estrógeno, progesterona y testosterona. Estas hormonas esteroideas promueven el crecimiento de células cancerosas de mama. Los receptores de LHRH se encuentran sobreexpresados en muchos tumores, incluidos el tumor de mama (aproximadamente en el 50% de los casos). La expresión aberrante del receptor de LHRH en las células cancerosas en comparación con los tejidos sanos, lo hace específico como molécula diana para la administración dirigida al tumor de agentes quimioterapéuticos (Ghanghoria et al., 2018).

En los tratamientos del cáncer de mama metastásico, el principal objetivo es reducir o detener el crecimiento de los tumores, ya que es casi imposible que los tumores

metastásicos logren desaparecer por completo, de esta manera se puede mantener o mejorar la calidad de vida del paciente. Por otra parte el objetivo de la nanoterapia para el cáncer de mama es extirpar todo el tumor primario o bien destruir todas las células cancerosas, es por esto que se pueden observar diferentes blancos en los tratamientos para cada caso.

La principal diferencia recae en que en el caso del cáncer de mama, los principales blancos son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores HER2 (Tabla 4), sin embargo, estos receptores no son usados en la nanoterapia de la metástasis del cáncer de mama, pero en este caso se utilizan los receptores de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), esto se debe principalmente a que tanto los EGFR como los HER2 son objetivos que se encuentran en las células cancerosas, mientras que VEGF es un blanco que actúa en el microambiente tumoral. De esta manera, los primeros se utilizan para matar al tumor primario, y los segundos de detener el crecimiento de los tumores en fase de metástasis. Por otra parte algunos blancos como el receptor de folato, predomina en ambos casos, esto se debe a la fácil funcionalización de NPs con ácido fólico, además que estos receptores son de los que más se sobre expresan en las células cancerosas, lo que los convierte en un blanco fácil.

9.5 Estudios *in vivo* e *in vitro*

Cuando las nanopartículas están habilitadas con la capacidad de direccionamiento a un sitio específico, pueden mejorar la concentración de fármacos dentro de un tumor, además de reducir la toxicidad en tejidos sanos. Aunque el uso de nanopartículas como sistemas de administración de fármacos ofrecen muchas ventajas, aún quedan muchas cuestiones por abordar, incluida su inestabilidad durante la circulación sanguínea, el bajo aclaramiento renal, la acumulación limitada en los tejidos cancerosos y la absorción inadecuada por las células cancerosas. Para encontrar soluciones a estos problemas, es de gran importancia tener una comprensión integral de las respuestas a las nanopartículas por parte de los sistemas biológicos a nivel de células, tejidos, órganos y cuerpos (Sun et al., 2014).

Para comenzar a comprender estos desafíos, es necesario entender la entrega *in vitro* de nanopartículas ya que es paso inicial crítico hacia aplicaciones exitosas. Por un lado, las nanopartículas que sirven como portadores de fármacos deben evaluarse primero *in vitro* a nivel celular antes de probarlas *in vivo* a nivel de tejidos, órganos y cuerpos. Por otro lado, sólo con un conocimiento suficiente de las interacciones entre nanopartículas y células se puede empezar a diseñar nanopartículas con propiedades específicas para una administración óptima *in vivo* y una terapia eficaz contra el cáncer. Siempre que una nanopartícula se encuentre con una célula, será rápidamente internalizada en la célula a través de la endocitosis. Durante el proceso de transporte intracelular, la nanopartícula debe degradarse o desmontarse para permitir una rápida liberación de su carga útil (Kroll et al., 2009). De los cincuenta y cinco artículos revisados en este trabajo, el 100% realizó ensayos *in vitro*, entre ellos, las líneas celulares más utilizadas fueron:

La línea celular 4T1: Con aproximadamente el 51% (28 casos) del total de los artículos reportados, esta línea celular fue la más recurrentes en los experimentos *in vitro*, esto se debe a que el carcinoma mamario 4T1 es una línea de células tumorales trasplantables que es altamente tumorigénica e invasiva y, a diferencia de la mayoría de los modelos tumorales, esta puede metastatizar espontáneamente desde el tumor primario en la glándula mamaria a múltiples sitios distantes, incluidos ganglios linfáticos, sangre, hígado, pulmón, cerebro, y hueso. El tumor 4T1 tiene varias características que lo convierten en un modelo animal de experimentación adecuado para el cáncer de mama humano. Primero, el tumor primario crece en el sitio anatómicamente correcto, como en el cáncer de mama humano, segundo, la metástasis 4T1 se desarrolla espontáneamente a partir del tumor primario, tercero, su resistencia a la 6-tioguanina, lo que le permite la cuantificación precisa de células metastásicas, incluso cuando están diseminadas y a niveles submicroscópicos en órganos distantes (Pulaski & Ostrand-Rosenberg, 2001).

Las células MCF-7: Las células MCF7 es una línea celular de cáncer de mama, son de interés porque mantienen una serie de características similares al epitelio mamario. La línea celular tiene una morfología de tipo epitelial y las monocapas forman estructuras en forma de cúpula. Estas células expresan receptores de andrógenos, progesterona y glucocorticoides, lo que los convierte en herramientas de interés en la investigación médica. Las MCF7 se utilizan principalmente como modelo *in vitro* para estudiar la biología del cáncer de mama. Debido a la cantidad de variantes disponibles, tiene aplicaciones en el desarrollo de fármacos quimioterapéuticos y en la comprensión de la resistencia a los fármacos (Public Health England, 2016). En los tratamientos reportados en la Tabla 2, esta línea celular fue utilizada en 16 ocasiones (30%).

Línea celular MDA-MB-231: La línea celular MDA-MB-231 es una línea celular epitelial de cáncer de mama humano. En específico, es una línea altamente agresiva, invasiva y pobremente diferenciada, ya que carece de expresión de receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR), así como de HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano). La línea celular MDA-MB-231 está bien establecida como herramienta para la investigación de la metástasis ósea. También se han aislado subclones de células MDA-MB-231 que preferentemente metastatizan en los huesos, el cerebro y los pulmones de los ratones después de la inyección intraventricular, lo que permite que esta línea celular se utilice en la identificación de genes y vías de la metástasis a sitios específicos (Cruz, 2017). Cinco del total de artículos reportados (10%) utilizaron esta línea celular durante los experimentos *in vitro*.

Además de estas tres líneas celulares, el uso de otro tipo de células fueron reportadas en los experimentos *in vitro*, como las líneas celulares MMTV-M-Wnt-1 y TCC1 HTB-26.

Si bien la administración de fármacos *in vitro* se ocupa principalmente por las interacciones entre nanopartículas y células, la aplicación *in vivo* enfatiza más en cómo enviar las nanopartículas a las células objetivo desde el sitio de administración. Tras la introducción en el cuerpo, el portador debe llegar a las células objetivo y acumularse allí antes de que pueda tener lugar cualquier tratamiento. Como resultado, los investigadores

tienen que lidiar con muchos problemas adicionales relacionados con el transporte de nanopartículas, así como con la respuesta inmune, la selectividad y la eficiencia en la focalización, biodistribución, biodegradación, eliminación y toxicidad a nivel de órganos y sistemas (Hoshyar et al., 2016). Idealmente, las nanopartículas que sirven como portadoras de un sistema de administración de fármacos deberían cumplir con las siguientes características: una buena eficacia de focalización para asegurar la deposición selectiva del fármaco en la célula objetivo mientras se mantienen bajas concentraciones en tejidos u órganos sanos y estar compuestas únicamente por materiales biocompatibles o biodegradables (Sukhanova et al., 2018).

Una evaluación precisa de la seguridad y eficacia de un sistema de administración de fármacos de nanopartículas requiere una consideración cuidadosa de la idoneidad de los modelos animales preclínicos, basándose no solo en el estado de la enfermedad, sino también en la fisiología del modelo. Por lo tanto, el rendimiento *in vivo* de nanopartículas en modelos animales preclínicos puede condensarse para ser una evaluación completa de la toxicología, la biodistribución, la cinética y la eficacia de la administración del fármaco. Si bien la adaptación de las características físicas de la nanopartícula es crucial para la entrega segura y eficaz de la carga útil, el modelo animal preclínico es igualmente importante. Así como las propiedades de las nanopartículas se diseñan basándose en el estado patológico, la vía de administración y la cinética de liberación deseada, la selección de modelos animales debe regirse por los mismos criterios para una traducción exitosa en pacientes humanos (Hua et al., 2018; Moghimi & Simberg, 2018). En todos los artículos revisados en los que se realizaron ensayos *in vivo*, se utilizaron ratones del género femenino BALB /c de entre 4 y 7 semanas de edad como modelo animal para los experimentos excepto en un caso particular en el que se usaron ratones C57BL/6 (Niu et al., 2016).

Ratones BALB /c: Los ratones BALB / c se caracterizan por ser albinos y tener ojos rosados con pelo blanco. Los ratones BALB / c son una cepa endogámica y ahora tienen más de 230 generaciones. Los ratones BALB / c se distribuyen a nivel mundial y se encuentran entre las cinco cepas endogámicas más utilizadas en la investigación

biomédica, particularmente en inmunología y enfermedades infecciosas. En ratones BALB / c, las células TH2 se activan más fácilmente mediante inmunización y esto lleva a la cepa a ser una excelente respuesta a la inmunización; por tanto, los ratones BALB / c se utilizan como modelo para identificar genes que determinan la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y neoplásicas, estos ratones son especialmente usados para los estudios de cáncer y enfermedades neurológicas (Nakamura, 2013).

9.5.1 Actividad Anticancerígena

Las nanopartículas tienen que enfrentar varios obstáculos como la degradación prematura antes de alcanzar el sitio objetivo, una biodistribución desigual, falta de discriminación entre células sanas y cancerosas, de esta manera, el administrar medicamento a una célula específica tumoral es un requisito para maximizar la eficacia terapéutica y lograr inhibir la metástasis del cáncer de mama.

Tabla 5. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por liposomas

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Liposomas			
Liposoma	Paclitaxel	83.17%	(Man Li et al., 2018)
Liposomas de DSPE-PEG2000-LMWP	Andrografólido y doxorubicina	71%	(Kang et al., 2018)
Silibina liposomal (SLN / LIP) y doxorubicina liposomal (DOX / LIP)	Silibina y doxorubicina	63.30%	(S. Wu et al., 2021)
nanopartícula de lípidos de almidón injertado	Doxorubicina, mitomicina C	Supervivencia 58%	(T. Zhang et al., 2019)
Liposomas	Ácido zoledrónico (ZOL)	No datos	(Cai et al., 2017)
liposoma	doxorubicina	No datos	(Deng et al., 2019)
Nanopartículas liposomales acopladas RR-11a	Hidrazinocurcumina	No datos	(Xiwen Zhang et al., 2013)
Liposomas	Ácido ursólico	No datos	(N. Zhang et al., 2020)
Liposomas de PEG	Doxorubicina	No datos	(Kibria et al., 2016)

En las siguientes tablas (Tabla 5- Tabla 12), se reportó el porcentaje de inhibición de los tumores metastásicos de los artículos previamente revisados en la tabla 2, pero esta vez catalogados por tipo de nanopartículas. Es necesario saber, que absolutamente todos los artículos revisados en este trabajo reportaron una reducción e inhibición de los tumores metastásicos, sin embargo, los cuadros marcados con *no datos*, es porque no

se reportó un porcentaje exacto de inhibición o porcentaje de supervivencia, esto se debe a que principalmente el objetivo de los artículos era enfatizar y observar el buen direccionamiento y focalización de las NPs a los sitios específicos, así como reportar su citotoxicidad, y comprobar si se lograba una mayor acumulación del fármaco o agente terapéutico en las células diana.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por nanopartículas poliméricas

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Polímeros			
Nanopartículas de polietilenglicol policaprolactona (AEAA-PEG-PCL)	silibinina, IPI-549 [fosfoinositido-3-inhibidor de la quinasa gamma (PI3K γ)]	84.62%	(Jiang et al., 2020)
nanopartículas poliméricas que utilizan copolímero de ácido poliláctico (mPEG-Dlinkm PDLLA) como núcleo y Pluronic F127 como capa	Paclitaxel, interleucina-12	84.3%	(Q. Hu et al., 2020)
Nanopartícula polimérica	siC CR2	58.8%	(S. Shen et al., 2018)
complejo de nanopartículas compuesto de polietilenimina	Doxorrubicina y zimósán	No datos	(Pawar et al., 2017)
nanopartículas de ácido poli (láctico-co-glicólico)	doxorrubicina	No datos	(Niu et al., 2016)
nanopartículas de quitosano / ácido poli (γ -glutámico)	no	No datos	(Castro et al., 2020)
Nanopartículas Pluronic®	Timoquinona	No datos	(Bhattacharya et al., 2020)
Nanopartículas Eudragit RL100	Mitoxantrona Quecetina y Heperetina	No datos	(Zafar et al., 2014)
Conjugados Lys-LA	Doxorrubicina	No datos	(Zhong et al., 2015)
Nanopartículas de PLGA-PEG	Docetaxel PI3 K / inhibidor de Aktin	No datos	(Y. Xu et al., 2016)
Nanopartículas de PCDA-PEG	Doxorrubicina curcumina	No datos	(Guo et al., 2016)

Entre todo el desarrollo de nanopartículas que se ha realizado para el tratamiento de la metástasis, los DOX liposomal se han evaluado en estudios de fase II y III y se comercializaron para uso clínico, como lo son el Doxil, caelyx o myocet (Tabla 1). Además, con base en los resultados mostrados en la Tabla 5, se puede observar la prevalencia de los liposomas cargados con doxorrubicina como una constatación en las recientes investigaciones debido a la alta eficacia mostrada, aun sin importar como estén funcionalizadas, pero esta vez encapsulados en compañía de otro fármaco, un ejemplo claro son los liposomas reportados por (Kang et al., 2018) que en su carga llevan doxorrubicina y andrografolido, logrando el segundo mayor porcentaje de esta tabla en inhibición de la metástasis, con aproximadamente el 71%. Por otra parte, también se

puede observar la experimentación con nuevos fármacos como el ácido zoledrónico o la hidrazinocurcumina.

El abraxane es el medicamento más recurrente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, al ser una micela que encapsula doxorubicina ha ocasionado que la investigación en este campo se haya visto estancada en las recientes décadas, lo cual se ve reflejado en la tabla superior, donde solo un artículo que se reportó, no utilizó doxorubicina como agente terapéutico, o no fue una micela polimérica a base de PEG.

Tabla 7. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por micelas

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Micelas			
Micelas a base de polímeros glicolípidos compuestos de quitosano y ácido esteárico	Telmisartán, Doxorubicina	78.5%	(Zhu et al., 2019)
micelas α -TOS-TPGS	Docetaxel	67.2%	(D.Liang, 2015)
Micelas sensibles al pH PEG-PLA / PHIS-PEG	Doxorubicina	No datos	(X. Li et al., 2015)
Complejos nanomicelares de PEG-b-PGAH-b-PEI	Doxorubicina MDR1siRNA	No datos	(M. Xu et al., 2015)
Micela PEG-Fmoc-NLG	Doxorubicina	No datos	(Q. Zhai et al., 2017)
Micelas sensibles a pH	Doxorubicina	No datos	(Nguyen et al., 2015)
Nanomicelas	Doxorubicina MDR1siRNA	No datos	(Y. Wu et al., 2016)

En la tabla 8, se puede observar que fue un metaloide el que ocupó el primer lugar con un muy alto porcentaje de inhibición (94.4%) dentro de la categoría de nanopartículas metálicas. De igual manera, se puede todavía percibir el uso constante de las NPs de oro. Aunque estas partículas presentaron una muy alta eficiencia para inhibir la metástasis, es importante realizar más estudios sobre la toxicidad de las nanopartículas metálicas a largo plazo, pero evidentemente, estas siguen prevaleciendo como una opción muy viable para la nanoterapia.

Las nanopartículas proteicas han experimentado recientemente un incremento en su uso como nanohevículos de fármacos a sitios específicos, esto se debe principalmente, a la facilidad para funcionalizar su superficie con distintos ligandos y su eficiencia para dirigirse al blanco correcto. En la tabla 9, se puede observar que estas

NPs utilizan distintos agentes terapéuticos, y se pueden sintetizar a partir de distintos péptidos o proteínas, asimismo, se reportaron porcentajes de inhibición mayores del 80%, lo cual se puede atribuir al buen funcionamiento ligando-blanco.

Tabla 8. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por nanopartículas metálicas

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Metálicas			
Nanopartículas de As ₄ S ₄	As ₄ S ₄	94.4%	(T. Wang et al., 2019a)
Nanopartículas de Fe ₃ O ₄	Citosina-fosfato-guanina (CpG)	94.4%	(Xueyan Zhang et al., 2018)
Nanopartículas de cobre	Resiquimod	No datos	(Zhou et al., 2019)
Nano varillas de oro	Sulfonato de tansinona IIA de sodio y celastrol	No datos	(Qin et al., 2020)
Nanopartículas de oro	Conjugados de polietilenimina (CP)	No datos	(Manhong Li et al., 2015)
polisacárido de Ganoderma lucidum con nanocompuestos de oro	Polisacárido de Ganoderma lucidum	No datos	(S. Zhang et al., 2019)
Nanopartículas de Fe ₃ O ₄	doxorubicina	No datos	(T. Gong et al., 2019)
nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con polisiloxano	copolímero dibloque	No datos	(H. Chen et al., 2020)

Ciertamente, el uso de encapsulinas también representa una de las fuentes más confiables y eficaces en el tratamiento de la metástasis del cáncer de mama, sin mencionar que el uso e investigación de NPs proteicas sigue siendo un campo emergente y por seguir estudiando en los avances medicinales, lo que las coloca como una de las formas más útiles y con mayor perspectiva en el tratamiento de esta enfermedad.

Tabla 9. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por nanopartículas proteicas

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Proteicas			
nanopartículas proteicas de ZnF16Pc	ZnF16Pc	88. 60%	(Zhen et al., 2017)
Nanopartículas del péptido Laminin Mimic transformable 1	Ciclopamina	82.30%	(X. X. Hu et al., 2017)
Nanopartículas compuestas de poli-L-lisina	Gemcitabina, ácido 18β-glicirretínico	No datos	(Cun et al., 2019)
Nanopartículas de péptido anfifílico escindible (péptido TGPA)	Doxorrubicina	No datos	(Y. Zhao et al., 2016)
Nanopartículas de albúmina cocargadas con diselenida	Ciclopamina	No datos	(Feng et al., 2019)
Nanopartícula con núcleo de granzima B	Granzima B	No datos	(X. Qian et al., 2019)

Así como los nanocristales, las Nanopartículas a base de silicio, tampoco tienen un fuerte impacto en la nanoterapia del cáncer de mamá, ya que su media de reportes publicados no es muy alta, no obstante, en la tabla 11, se reporta un alto porcentaje de inhibición (88.60%), lo que sugiere, que este tipo de NPs podrían ofrecer una interesante propuesta para inhibir tumores.

Tabla 10. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por nanocristales

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Nanocristales			
Nanoheparina	Intestino de cerdo de mamíferos y heparinas de origen ascidiano	No datos	(Piperigkou et al., 2016)
Nanopartículas de hidroxiapatita	Candesartan y plásmido p53	No datos	(L. Zhao et al., 2017)
Nanopartículas PHIS / R848	Resiquimod	No datos	(Y. Liu et al., 2018)

Tabla 11. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por nanopartículas de sílice

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Sílice			
nanopartículas de sílice mesoporosas	Doxorrubicina	88.6%	(Zheng et al., 2016)
Nanopartículas de sílice	Plásmido de angiostatina y Candesartan	No datos	(X. Gong et al., 2017)

Tabla 12. Porcentaje de inhibición de tumores metastásicos por tipos de NPs no recurrentes

Nanopartículas	Fármaco o agente terapéutico	Porcentaje de inhibición del tumor	Referencia
Otros			
Nanovesícula cargada con azul de metileno y cisplatino recubierta con membrana de los glóbulos rojos	Cisplatino (para quimioterapia), azul de metileno (para terapia fotodinámica)	97.75%	(Y. Zhai et al., 2018)
Nanovesículas derivadas de células DC	DOX, IL-2, IFN- γ	95.7%	(T. Wu et al., 2019)
Nanomedicina: hidrogel ensamblado con nanopartículas de PECT cargado de curcumina; Nanovacuna: Nanopartículas EAASc cargadas con péptido CpG-ODN	Curcumina (para nanomedicina), CpG-ODN (para nanovacuna)	45%	(X. Liu et al., 2020)
Complejo de nanopartículas compuesto de 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano	Proteína 3 Beta Inflamatoria de Macrófagos (MIP3 β)	40.9%	(He et al., 2020)
Nanopartículas de lactato	ARNip específico de CD73	No datos	(Jadidi-Niaragh et al., 2017)
Terpolímero catiónico en forma de estrella	Doxorrubicina	No datos	(J. Qian et al., 2015)

Sin duda, esta última tabla es la más sorprendente en cuanto a resultados exhibidos, debido a que esta muestra los más altos porcentajes de inhibición entre todos los artículos reportados, alcanzando una eficiencia de hasta casi el 100%. La variedad y creatividad de las NPs reportadas en esta sección muestra que la posibilidad de partículas a una nanoescala para su uso en tratamientos cancerígenos se puede explorar aún más.

10. Discusión

10.1 ¿Qué nanopartículas son las más efectivas en los tratamientos para el cáncer de mama metastásico?

El cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor incidencia en las mujeres alrededor del mundo, y aproximadamente el 6% serán detectadas con metástasis en su primer diagnóstico, y eventualmente alrededor del 30% desarrollara metástasis. La metástasis es considerada una enfermedad incurable, y hoy en día solo existen métodos para mejorar la calidad de vida del paciente, entre ellos se encuentran los tratamientos sitio específicos como la nanoterapia, que consiste en la entrega y liberación específica de biomoléculas en el tejido canceroso minimizando el daño en el tejido sano. En este trabajo se revisaron alrededor de cincuenta artículos que reportaron el uso de partículas a escala nanométrica como una herramienta en los tratamientos para las múltiples metástasis que el cáncer de mama puede desarrollar, las técnicas realizadas para funcionalizar las NP con agentes dirigidos y sus respuestas biológicas en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

Con base en los resultados, se pudo observar que las nanopartículas poliméricas son sin duda el tipo de NP más utilizada por sus distintas propiedades, entre ellas su biocompatibilidad y su facilidad para sintetizarlas. En la tabla 6, se pudo observar, que este tipo de NPs engloban una mayor pluralidad de fármacos que se transportan, un ejemplo claro son las NPs de polietilenglicol policaprolactona que encapsulan silibilina, que reportaron el mayor porcentaje de inhibición (84.62%). El alto número de artículos

publicados anualmente, así como los altos porcentajes de inhibición reportados hacen que las NPs poliméricas, se han de alta utilidad en los tratamientos de esta enfermedad. Por otra parte, las micelas, reportaron un porcentaje de inhibición de la metástasis relativamente bajo comparado con otro tipo de NPs, por lo que se puede inferir que las micelas han quedado atrás en la carrera como un recurso de relevancia en este campo de la medicina.

Sin duda el uso de las Nanopartículas metálicas ha sido ampliamente aprovechado durante varias décadas, pese a lo cual, los distintos efectos secundarios que presentan este tipo de partículas, sobre todo, al no poder ser desechadas del cuerpo humano de manera sencilla y su tendencia a acumularse en algunos órganos, ha reducido su uso e impacto en los tratamientos medicinales. Pero el uso de algunos metaloides como el arsénico, aun posicionan a este tipo de NPs como uno de los más eficaces, alcanzado casi un 95% de inhibición (Tabla 8).

Del mismo modo, se pudo observar el desempeño anticancerígeno de NPs poco convencionales (Tabla 10), estas NPS reportaron la mayor eficiencia en la inhibición de tumores. Estos altos porcentajes se deben principalmente, al uso de NPs más complejas, así como agentes terapéuticos no tan comunes. Por otra parte, también se puede observar el conjunto de más de un tipo de nanoterapias en una sola nanopartícula, tal es el caso de las NPs cargadas con azul de metileno y cisplatino, para su uso en terapia fotodinámica y en quimioterapia, lo que hace que aumente su rendimiento en la inhibición de tumores. De esta manera, los tipos de NPs no tan recurrentes en la investigación nanomedicinal, ofrecen nuevas oportunidades para su experimentación en el tratamiento del cáncer de mamá metastásico.

Finalmente, los liposomas, contando con el gran número de investigaciones que utilizan este tipo de nanopartículas cada año, los fármacos ya aprobados para uso clínico, y los buenos resultados para inhibir los tumores metastásicos, se puede concluir que hoy en día los Liposomas, son la herramienta más fundamental en la nanoterapia contra el cáncer de mamá.

10.2 Casos de éxito

Actualmente, el proceso de aprobación de nanomedicamentos en humanos está regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los EE. UU. Se estima que todo el proceso puede demorar entre 10 y 15 años, con una inversión aproximada de mil millones de dólares por medicamento nuevo. Después del descubrimiento o invención del medicamento, la fase preclínica, generalmente implica estudios en animales para demostrar la eficacia, seguridad, perfil de toxicidad e identificar rangos de dosis apropiados (Tinkle et al., 2014). Sin embargo, todavía se requiere una investigación significativa para comprender y predecir cómo se comportarán estos materiales dentro de los sistemas biológicos. La eficacia, toxicidad y propiedades fisicoquímicas se pueden recopilar en una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) para que la FDA la considere. Tras la aprobación del IND, se pueden iniciar ensayos en humanos para determinar la seguridad y eficacia de la nueva nanomedicina. Este proceso se divide en ensayos de fase I (dosificación, toxicidad, excreción en pacientes sanos), fase II (seguridad, eficacia en un grupo más grande de pacientes con la enfermedad a tratar) y ensayos de fase III (aleatorizados, controlados con placebo), después de lo cual se puede presentar una Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA) ante la FDA solicitando la aprobación con fines de marketing. A menudo, también se llevan a cabo más estudios de pos comercialización (Fase IV) (Eifler & Shad Thaxton, 2011).

Tabla 13. Ensayos clínicos reportados para el tratamiento del cáncer de mama

Nombre	No. De ensayos en Fase II	Fármacos complementarios	No. de ensayos en Fase III	Fármacos complementarios
Abraxane	13	clorhidrato de gemcitabina, carboplatino, bevacizumab, Azacitidina, imiquimod, Romidepsina, ciclofosfamida, Alimta	1	Ixabepilona
Caelyx			1	Capecitabina
Doxil	8	ciclofosfamida, docetaxel, carboplatino, ixabepilona,	1	clorhidrato de piridoxina

Los datos que se presentan sobre los ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (tabla 13-14), se extrajeron del sitio web Clinicaltrials.gov. Se puede observar, que se han registrado un promedio de 26 ensayos clínicos que

involucran nanomedicinas desde mediados de la década de los 2000. La lista está dominada, por ensayos que involucran Abraxane (14 ensayos) y Doxil (9 ensayos) como principales agentes terapéuticos, sin embargo todos estos ensayos involucran el uso de dichas NPs en conjunto con otros medicamentos para aumentar la eficiencia del tratamiento. Por otra parte, es atónito pensar que solo se hayan efectuado 2 ensayos clínicos que involucren otro tipo de nanoterapia. Primero, el NK105, que son micelas poliméricas que encapsulan paclitaxel y segundo, DepoCyt, un liposoma que transporta Citarabina, ambos en Fase III, y reportados en los últimos tres años. Lo que lleva a pensar que el uso de la nanotecnología aun no es una herramienta con un gran potencial de llevar a ensayos clínicos en seres humanos.

Tabla 14. Ensayos clínicos reportados para el tratamiento del cáncer de mama

Nombre	Formula	Objetivo	Fase	Referencia
NK105	Micelas poliméricas que encapsulan Paclitaxel	Probar la eficacia y seguridad de NK105 en cáncer de mama metastásico o recurrente.	Fase III	(Fujiwara et al., 2019)
DepoCyt	Liposomas que encapsulan citarabina	Interés de la quimioterapia intratecal con citarabina liposomal (DepoCyt) en la metástasis meníngea del cáncer de mama (DEPOSEIN)	Fase III	(Le Rhun et al., 2020)

Una comparación entre las nanomedicinas aprobadas actualmente y las que se encuentran en prueba proporciona información sobre cómo está cambiando este campo y qué productos podrían esperarse en un futuro próximo. Sin embargo, es preocupante el número de artículos reportados en ensayos *in vitro/ in vivo*, contra el número de nanomedicamentos en ensayos clínicos.

10.3 Recomendaciones y retos a futuro

A pesar del impresionante progreso en la nanoterapia para el cáncer de mama metastásico, una serie de desafíos aún quedan por abordar. Por ejemplo, un obstáculo fundamental radica en el desarrollo de métodos para obtener nanopartículas con una carga óptima de fármaco y correcta liberación en el cuerpo humano. Para esto, se debe realizar un estudio preciso de las propiedades fisicoquímicas del portador, para asegurar que puede estabilizar el fármaco encapsulado durante períodos inertes (circulación en la

sangre o almacenamiento), pero se activa para liberar el fármaco una vez han entrado en el sitio del tumor. En teoría, un sistema de administración basado en nanopartículas debe integrar a la perfección una alta capacidad de carga de fármaco, una vida media de circulación prolongada, un direccionamiento eficaz, programabilidad de liberación, y capacidad de respuesta de estímulos (A. Ahmad et al., 2019). Sin embargo, el direccionamiento y las capacidades terapéuticas de las nanopartículas son bastante limitadas debido al microambiente tumoral heterogéneo y complejo que contiene una mezcla de varias subpoblaciones, incluyendo células cancerosas primarias, células madre cancerosas, y células estromales asociadas a tumores. Por otra parte, muchos tumores comparten algunas características de los tejidos normales, como la expresión de receptores que también ocurren en muchos sitios además de los tumores, aunque en concentraciones más bajas. Para abordar este problema, se han propuesto distintas soluciones. Por ejemplo, en lugar de apuntar a un solo objetivo en el tumor, las nanopartículas se pueden diseñar para transportar simultáneamente dos o más fármacos con perfiles de liberación programados, o el fármaco en sí puede modificarse de tal manera que se dirija múltiples restos antitumorales al mismo tiempo (Bahreyni et al., 2020). Además de las pruebas clínicas y los problemas socioeconómicos

El aclaramiento renal de nanopartículas en ensayos *in vivo* es otro reto a afrontar. Mientras que la mayoría de las nanopartículas a base de polímeros pueden diseñarse para degradarse una vez que hayan logrado su función como vehículos de suministro de fármacos, muchos otros sistemas como las nanopartículas inorgánicas, no se pueden degradar fácilmente, sin embargo, su eficacia en la inhibición de tumores es demasiado alta, como para dejarlas de lado. En estos casos, es necesario incorporar un mayor nivel de complejidad en el diseño del sistema de administración basado. Por lo tanto, se puede predecir con firmeza que durante esta década se seguirán empleando varias NPs que tienen un diseño complejo a nivel clínico, ya que estas complejas arquitecturas pueden ofrecer beneficios terapéuticos a un paciente que las NPs tradicionales no pueden ofrecer (S. Jahan et al., 2021).

Además de los esfuerzos en el diseño de las nanopartículas, también es importante desarrollar pruebas *in vitro* realistas que pueden evaluar eficazmente el rendimiento de sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas. Ya que hoy en día, la mayoría de los sistemas de administración funcionan bien *in vitro*, pero fallan cuando se prueban en *in vivo*. Las diferencias pronunciadas se encuentran entre los modelos de tumores *in vitro* y los modelos preclínicos (es decir, pequeños o grandes animales de laboratorio), y entre animales y cuerpos humanos (Dang & Guan, 2020).

Las nanopartículas tienen muchas ventajas en comparación con las estrategias tradicionales de administración de fármacos como lo son su alta estabilidad, su alta capacidad de transporte la posibilidad de incorporar sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas, mejor solubilidad y absorción, su biodisponibilidad y su capacidad de liberar fármacos de manera controlada. Sin embargo, para el desarrollo de las nanopartículas en el mercado farmacéutico, se necesitan más estudios *in vivo* y ensayos clínicos para comprender la toxicidad y el comportamiento biológico a largo plazo de las nanopartículas, ya que las interacciones generalizadas con un sistema inmunológico muy complejo, han dado lugar a la rápida eliminación de la mayoría de las nanopartículas, lo que representa el principal obstáculo para la traducción clínica de los sistemas de administración de fármacos por nanopartículas. Es por esto que, a pesar de la promesa de la entrega de fármacos de nanopartículas y los intensos esfuerzos de desarrollo que representan millones de dólares en fondos de los contribuyentes, muy pocas partículas han navegado con éxito el proceso de aprobación de la FDA, lo que arroja dudas sobre la traducibilidad de la nanotecnología hacia los tratamientos del cáncer de mama (Shreffler et al., 2019).

10. Conclusiones

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad con un alto grado de mortalidad. Sin embargo, en los últimos años, el estudio del uso de nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mamá metastásico ha incrementado drásticamente. . En este trabajo se revisaron múltiples artículos para identificar el estudio del arte de la nanoterapia como

una herramienta en los tratamientos del cáncer de mama metastásico. Estos estudios se basaron principalmente en tratamientos para la metástasis del cáncer de mamá usando nanopartículas funcionalizadas que se dirijan a sitios específicos. Con base en los resultados recabados se mostró que el cáncer de mamá y su metástasis pueden ser tratados con distintos tipos de Nanopartículas como lo son las NPs poliméricas, las micelas, las NPs metálicas, proteicas, los nano cristales, liposomas y las NPs de silicio. Además, se reportó que los principales agentes terapéuticos y ligandos utilizados para funcionalizar estas NPs, fueron el ácido fólico, anticuerpos, inhibidores de angiogénesis, metaloproteínas de la matriz y ácido hialurónico. Los receptores de las células, tales como el folato, el receptor CD44, el receptor VEGF, y la integrina $\alpha\beta3$ fueron utilizados frecuentemente como los blancos más efectivos. Por otra parte, se observó Los fármacos quimioterapéuticos más utilizados fueron el DOX, PTX y DTX ya que se pueden encapsular en varios tipos de NPs (polímeros, óxidos metálicos, NPs lipídicas, dendrímeros, NPs de carbono, etc.) para la administración dirigida a la metástasis de cáncer de mama, sin embargo los liposomas mostraron ser el tipo de NP más efectivas para el tratamiento de esta enfermedad.

Las NPs cargadas con fármacos pueden inhibir eficazmente el crecimiento tumoral y suprimir la metástasis al superar barreras biológicas y obtener mejores propiedades farmacocinéticas que los fármacos tradicionales. Algunas NPs son inherentemente activas al interactuar con el sistema biológico con fines anticancerígenos. Las NPs que llevan ligandos dirigidos a las células cancerosas de mama, fármacos tradicionales e inhibidores de moléculas pequeñas pueden disminuir las células tumorosas y prevenir en gran medida la metástasis en estudios preclínicos. En conjunto, las NPs han demostrado un gran potencial para ser un potente enfoque de tratamiento para el cáncer de mama y su metástasis. Sin embargo, el principal reto afrontar, es lograr que estas NPs lleguen a ensayos clínicos.

Dados los avances técnicos recientes junto con el conocimiento acumulado durante las últimas décadas, se puede esperar, que en el futuro próximo, el uso de nanopartículas inteligentes dirigidas como portadores de medicamentos revolucionarán

el campo de la terapia del cáncer de mama metastásico, al mejorar significativamente tanto la calidad como la duración de la vida de un paciente.

11. Referencias

- Ahmad, A., Khan, F., Mishra, R. K., & Khan, R. (2019). Precision Cancer Nanotherapy: Evolving Role of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Active Targeting. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 62, Issue 23, pp. 10475–10496). American Chemical Society.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00511>
- Ahmad, Z., Shah, A., Siddiq, M., & Kraatz, H. B. (2014). Polymeric micelles as drug delivery vehicles. *RSC Advances*, 4(33), 17028–17038. <https://doi.org/10.1039/C3RA47370H>
- Al-Hatamleh, M. A. I., Ahmad, S., Boer, J. C., Lim, J., Chen, X., Plebanski, M., Mohamud, R., & Gupta, S. C. (2019). A Perspective Review on the Role of Nanomedicine in the Modulation of TNF-TNFR2 Axis in Breast Cancer Immunotherapy. In *Journal of Oncology* (Vol. 2019). Hindawi Limited.
<https://doi.org/10.1155/2019/6313242>
- Albanese, A., Tang, P. S., & Chan, W. C. W. (2012). The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14, 1–16.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOENG-071811-150124>
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36–48. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.09.037>
- American Cancer Society. (2017). About Breast Cancer. *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures Atlanta, Ga: American Cancer Society*, 1–19. www.cancer.org/cancer/lymphoma.html
- American Cancer Society. (2018). Worldwide cancer data, World Cancer Research Fund. In *Cancer Facts & Figures for African Americans 2016-2018*. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/>
- Arendt, L. M., Rudnick, J. A., Keller, P. J., & Kuperwasser, C. (2010). Stroma in breast development and disease. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 21, Issue 1, pp. 11–18). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.10.003>
- Bagheri, E., Ansari, L., Abnous, K., Taghdisi, S. M., Charbgoon, F., Ramezani, M., & Alibolandi, M. (2018). Silica based hybrid materials for drug delivery and bioimaging. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 277, 57–76.
<https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2018.03.014>
- Bahreyni, A., Mohamud, Y., & Luo, H. (2020). Emerging nanomedicines for effective breast cancer immunotherapy. *Journal of Nanobiotechnology 2020 18:1*, 18(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1186/S12951-020-00741-Z>
- Bajpai, S., Tiwary, S. K., Sonker, M., Joshi, A., Gupta, V., Kumar, Y., Shreyash, N., & Biswas, S. (2021).

- Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Treatment: A Review. *ACS Applied Nano Materials*, 4(7), 6441–6470. <https://doi.org/10.1021/ACSANM.1C00779>
- Bangham, A. D., & Horne, R. W. (1964). Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *Journal of Molecular Biology*, 8(5), 660–668. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(64\)80115-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(64)80115-7)
- Barenholz, Y. (2012). Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 160(2), 117–134. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2012.03.020>
- Bobo, D., Robinson, K. J., Islam, J., Thurecht, K. J., & Corrie, S. R. (2016). Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*, 33(10), 2373–2387. <https://doi.org/10.1007/S11095-016-1958-5>
- Boyd, N. F., Martin, L. J., Bronskill, M., Yaffe, M. J., Duric, N., & Minkin, S. (2010). Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 102, Issue 16, pp. 1224–1237). J Natl Cancer Inst. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq239>
- Breast Cancer - Metastatic: Types of Treatment | Cancer.Net*. (2018). <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/types-treatment>
- Brinkman, A. M., Chen, G., Wang, Y., Hedman, C. J., Sherer, N. M., Havighurst, T. C., Gong, S., & Xu, W. (2016). Aminoflavone-Loaded EGFR-Targeted Unimolecular Micelle Nanoparticles Exhibit Anti-Cancer Effects in Triple Negative Breast Cancer. *Biomaterials*, 101, 20. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.05.041>
- Byrne, J. D., Betancourt, T., & Brannon-Peppas, L. (2008). Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15), 1615–1626. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2008.08.005>
- Caelyx pegylated liposomal | European Medicines Agency*. (n.d.). Retrieved November 19, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/caelyx-pegylated-liposomal>
- Calderon del Valle, S., & Gallón, L. (2012). *Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2 Breast cancer associated to BRCA 1 and 2 genetic mutations* (Issue 2).
- Cancer.Net. (2018). *Cáncer de mama: Tipos de tratamiento*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama-metastásico/tipos-de-tratamiento>
- Centers for Disease Control and Prevention, D. of C. P. and C. (2020). *What Is Breast Cancer? | CDC*. September 14. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
- Chen, F., Hableel, G., Zhao, E. R., & Jokerst, J. V. (2018). Multifunctional nanomedicine with silica: Role of silica in nanoparticles for theranostic, imaging, and drug monitoring. *Journal of Colloid and Interface Science*, 521, 261–279. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2018.02.053>
- Chen, H., Wang, L., Yu, Q., Qian, W., Tiwari, D., Yi, H., Wang, A. Y., Huang, J., Yang, L., & Mao, H. (2013). Anti-HER2 antibody and ScFvEGFR-conjugated antifouling magnetic iron oxide nanoparticles for targeting and magnetic resonance imaging of breast cancer. *International Journal*

- of *Nanomedicine*, 8, 3781–3794. <https://doi.org/10.2147/IJN.S49069>
- Chiang, A. C., & Massagué, J. (2008). Molecular Basis of Metastasis. *New England Journal of Medicine*, 359(26), 2814–2823. <https://doi.org/10.1056/nejmra0805239>
- Chile, U. católica de. (2021). *Neoplasias*. <http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatGeneral/Fichas/142.html>
- Chonn, A., & Cullis, P. R. (1995). Recent advances in liposomal drug-delivery systems. *Current Opinion in Biotechnology*, 6(6), 698–708. [https://doi.org/10.1016/0958-1669\(95\)80115-4](https://doi.org/10.1016/0958-1669(95)80115-4)
- Chow, E. K. H., & Ho, D. (2013). Cancer nanomedicine: From drug delivery to imaging. *Science Translational Medicine*, 5(216), 1–12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005872>
- Covarrubias, G., He, F., Raghunathan, S., Turan, O., Peiris, P. M., Schiemann, W. P., & Karathanasis, E. (2019). Effective treatment of cancer metastasis using a dual-ligand nanoparticle. *PLoS ONE*, 14(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0220474>
- Crucho, C. I. C., & Barros, M. T. (2017). Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 80, 771–784. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2017.06.004>
- Cruz, E. . (2017). Cell line profile MDA-MB-231 (ECACC catalogue no. 92020424). *European Collection of Authenticated Cell Cultures*, 2780(93112519), 87092802. https://www.phe-culturecollections.org.uk/products/celllines/generalcell/detail.jsp?refId=85120602&collection=ecacc_gc
- Cun, X., Chen, J., Li, M., He, X., Tang, X., Guo, R., Deng, M., Li, M., Zhang, Z., & He, Q. (2019). Tumor-Associated Fibroblast-Targeted Regulation and Deep Tumor Delivery of Chemotherapeutic Drugs with a Multifunctional Size-Switchable Nanoparticle. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(43), 39545–39559. <https://doi.org/10.1021/ACSAMI.9B13957>
- Da Rocha, M. C. O., Da Silva, P. B., Radicchi, M. A., Andrade, B. Y. G., De Oliveira, J. V., Venus, T., Merker, C., Estrela-Lopis, I., Longo, J. P. F., & Bão, S. N. (2020). Docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles prevent tumor growth and lung metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells. *Journal of Nanobiotechnology*, 18(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S12951-020-00604-7/FIGURES/12>
- Dang, Y., & Guan, J. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Materials in Medicine*, 1, 10–19. <https://doi.org/10.1016/J.SMAIM.2020.04.001>
- Daraee, H., Etemadi, A., Kouhi, M., Alimirzalu, S., & Akbarzadeh, A. (2016). Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(1), 381–391. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.953633>
- Del Valle Diaz, S., Lisette Espinosa Martín, D., Marjoris Piñera Martínez, D., Carmen Cisneros Domínguez, D., Reina Aurora Cuello Salazar, D., & Ricardo Serrano, Y. (2009). HIGADO METASTASICO. ALGUNAS CONSIDERACIONES CLINICAS Y ETIOLOGICAS. *Revista Información Científica*, 63(3), undefined. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757313008>
- Desai, N., Trieu, V., Yao, Z., Louie, L., Ci, S., Yang, A., Tao, C., De, T., Beals, B., Dykes, D., Noker, P.,

- Yao, R., Labao, E., Hawkins, M., & Soon-Shiong, P. (2006). Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 12(4), 1317–1324. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1634>
- Desgrosellier, J. S., & Cheresh, D. A. (2010). Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nature Reviews. Cancer*, 10(1), 9–22. <https://doi.org/10.1038/NRC2748>
- Duncan, R. (2014). Polymer therapeutics: Top 10 selling pharmaceuticals - what next? *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 190, 371–380. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.05.001>
- E., H. D. (2016). Biología del cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 28, 188–200. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375645930010>
- Eifler, A. C., & Shad Thaxton, C. (2011). Nanoparticle therapeutics: FDA approval, clinical trials, regulatory pathways, and case study. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 726, 325–338. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-052-2_21
- Ernsting, M. J., Murakami, M., Roy, A., & Li, S. D. (2013). Factors Controlling the Pharmacokinetics, Biodistribution and Intratumoral Penetration of Nanoparticles. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 172(3), 782. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2013.09.013>
- Fidler, I. J. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: The “seed and soil” hypothesis revisited. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 3, Issue 6, pp. 453–458). Nat Rev Cancer. <https://doi.org/10.1038/nrc1098>
- Fujiwara, Y., Mukai, H., Saeki, T., Ro, J., Lin, Y. C., Nagai, S. E., Lee, K. S., Watanabe, J., Ohtani, S., Kim, S. B., Kuroi, K., Tsugawa, K., Tokuda, Y., Iwata, H., Park, Y. H., Yang, Y., & Nambu, Y. (2019). A multi-national, randomised, open-label, parallel, phase III non-inferiority study comparing NK105 and paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 120(5), 475–480. <https://doi.org/10.1038/S41416-019-0391-Z>
- Ghanghoria, R., Kesharwani, P., Tekade, R. K., & Jain, N. K. (2018). Targeting luteinizing hormone-releasing hormone: A potential therapeutics to treat gynecological and other cancers. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 269, 277–301. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2016.11.002>
- Giménez, A., Franquet, T., & Hidalgo, A. (2010). Manejo conservador de las lesiones esplénicas: experiencia en 136 pacientes con traumatismo esplénico cerrado. 53(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.07.009>
- Giménez, A., Franquet, T., & Hidalgo, A. (2011). Manifestaciones intratorácicas del cáncer de mama. *Radiología*, 53(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/J.RX.2010.07.009>
- Gong, T., Dong, Z., Fu, Y., Gong, T., Deng, L., & Zhang, Z. (2019). Hyaluronic acid modified doxorubicin

- loaded Fe₃O₄ nanoparticles effectively inhibit breast cancer metastasis. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(38), 5861–5872. <https://doi.org/10.1039/C9TB01250H>
- Gote, V., Nookala, A. R., Bolla, P. K., & Pal, D. (2021). Drug Resistance in Metastatic Breast Cancer: Tumor Targeted Nanomedicine to the Rescue. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS22094673>
- Gratton, S. E. A., Ropp, P. A., Pohlhaus, P. D., Luft, J. C., Madden, V. J., Napier, M. E., & DeSimone, J. M. (2008). The effect of particle design on cellular internalization pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(33), 11613. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0801763105>
- Green, M. R., Manikhas, G. M., Orlov, S., Afanasyev, B., Makhson, A. M., Bhar, P., & Hawkins, M. J. (2006). Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 17(8), 1263–1268. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDL104>
- Greish, K. (2010). Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug targeting. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 624, 25–37. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-609-2_3
- Haberkorn, U. (2007). What is cancer? *Advances in Nuclear Oncology*, 62(4), 1–16. <https://doi.org/10.3109/9781420091380-2>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer Review evolve progressively from normalcy via a series of pre. In *Cell* (Vol. 100).
- Hill, B. D., Zak, A., Khera, E., & Wen, F. (2018). Engineering Virus-like Particles for Antigen and Drug Delivery. *Current Protein & Peptide Science*, 19(1). <https://doi.org/10.2174/1389203718666161122113041>
- Hoshyar, N., Gray, S., Han, H., & Bao, G. (2016). The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine (London, England)*, 11(6), 673–692. <https://doi.org/10.2217/NNM.16.5>
- Hua, S., de Matos, M. B. C., Metselaar, J. M., & Storm, G. (2018). Current Trends and Challenges in the Clinical Translation of Nanoparticulate Nanomedicines: Pathways for Translational Development and Commercialization. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL), 790. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00790>
- Institute of Medicine. (2012). Breast Cancer and the Environment. In *Breast Cancer and the Environment: A Life Course Approach*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13263>
- Jahan, S., Karim, M. E., & Chowdhury, E. H. (2021). Nanoparticles Targeting Receptors on Breast Cancer for Efficient Delivery of Chemotherapeutics. *Biomedicines*, 9(2), 1–30. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9020114>
- Jahan, S. T., Sadat, S. M. A., Walliser, M., & Haddadi, A. (2017). Targeted Therapeutic Nanoparticles: An

- Immense Promise to Fight against Cancer. *Journal of Drug Delivery*, 2017, 1–24.
<https://doi.org/10.1155/2017/9090325>
- Jain, A. K., Das, M., Swarnakar, N. K., & Jain, S. (2011). Engineered PLGA nanoparticles: an emerging delivery tool in cancer therapeutics. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 28(1), 1–45. <https://doi.org/10.1615/CRITREVTHERDRUGCARRIERSYST.V28.I1.10>
- Johnson, M. C. (2010). Anatomy and physiology of the breast. In *Management of Breast Diseases* (pp. 1–36). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69743-5_1
- Junyaprasert, V. B., & Morakul, B. (2015). Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 13–23.
<https://doi.org/10.1016/J.AJPS.2014.08.005>
- Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 119, Issue 6, pp. 1420–1428). American Society for Clinical Investigation.
<https://doi.org/10.1172/JCI39104>
- Kang, X., Zheng, Z., Liu, Z., Wang, H., Zhao, Y., Zhang, W., Shi, M., He, Y., Cao, Y., Xu, Q., Peng, C., & Huang, Y. (2018). Liposomal Codelivery of Doxorubicin and Andrographolide Inhibits Breast Cancer Growth and Metastasis. *Molecular Pharmaceutics*, 15(4), 1618–1626.
<https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.7B01164>
- Klein, C. A. (2008). Cancer: The metastasis cascade. In *Science* (Vol. 321, Issue 5897, pp. 1785–1787). Science. <https://doi.org/10.1126/science.1164853>
- Kravchenko, J., Akushevich, I., Seewaldt, V. L., Abernethy, A. P., & Lysterly, H. K. (2011). Breast cancer as heterogeneous disease: Contributing factors and carcinogenesis mechanisms. *Breast Cancer Research and Treatment*, 128(2), 483–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1347-z>
- Kroll, A., Pillukat, M. H., Hahn, D., & Schneckeburger, J. (2009). Current in vitro methods in nanoparticle risk assessment: Limitations and challenges. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(2), 370–377. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2008.08.009>
- Kumar Khanna, V. (2012). Targeted delivery of nanomedicines. *ISRN Pharmacology*, 2012, 1–9.
<https://doi.org/10.5402/2012/571394>
- Lammers, T., Kiessling, F., Ashford, M., Hennink, W., Crommelin, D., & Strom, G. (2016). Cancer nanomedicine: Is targeting our target? *Nature Reviews. Materials*, 1(9).
<https://doi.org/10.1038/NATREVMATS.2016.69>
- Lao, J., Madani, J., Puértolas, T., Álvarez, M., Hernández, A., Pazo-Cid, R., Artal, Á., & Antón Torres, A. (2013). Liposomal Doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review. *Journal of Drug Delivery*, 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/456409>
- Latronico, T., & Liuzzi, G. M. (2017). Metalloproteinases and their inhibitors as therapeutic targets for multiple sclerosis: current evidence and future perspectives. *Metalloproteinases In Medicine*, 4, 1–13. <https://doi.org/10.2147/MNM.S88655>
- Le Rhun, E., Wallet, J., Mailliez, A., Le Deley, M. C., Rodrigues, I., Boulanger, T., Lorgis, V., Barrière, J.,

- Robin, Y. M., Weller, M., & Bonnetterre, J. (2020). Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer. *Neuro-Oncology*, 22(4), 524–538. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOZ201>
- Leon, L., Chung, E. J., & Rinaldi, C. (2019). A brief history of nanotechnology and introduction to nanoparticles for biomedical applications. In *Nanoparticles for Biomedical Applications: Fundamental Concepts, Biological Interactions and Clinical Applications* (pp. 1–4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816662-8.00001-1>
- Li, Man, Shi, K., Tang, X., Wei, J., Cun, X., Long, Y., Zhang, Z., & He, Q. (2018). Synergistic tumor microenvironment targeting and blood–brain barrier penetration via a pH-responsive dual-ligand strategy for enhanced breast cancer and brain metastasis therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(6), 1833–1843. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2018.05.008>
- Li, Mingqiang, Tang, Z., Zhang, Y., Lv, S., Li, Q., & Chen, X. (2015). Targeted delivery of cisplatin by LHRH-peptide conjugated dextran nanoparticles suppresses breast cancer growth and metastasis. *Acta Biomaterialia*, 18, 132–143. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2015.02.022>
- Liang, Y., Zhang, H., Song, X., & Yang, Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 60, pp. 14–27). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>
- Lidia Schapira, Jessica Altman, & Jonathan S. Berek. (2019). *Breast Cancer - Metastatic: Statistics | Cancer.Net*. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics>
- Lobos M., A., Olmedo P., V., Ortiz B., E., & Opazo R., C. (2013). Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. *Revista Chilena de Cirugía*, 65(6), 489–494. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262013000600003>
- Lovo I, E., Torrealba M, G., Villanueva G, P., Gejman, R., & Tagle M, P. (2005). Metástasis cerebral y sobrevida. *Revista Médica de Chile*, 133(2), 190–194. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005000200006>
- Mantyh, P. (2006). The science behind metastatic bone pain. *European Journal of Cancer, Supplement*, 4(8), 4–8. <https://doi.org/10.1016/J.EJCSUP.2006.07.003>
- Markovsky, E., Baabur-Cohen, H., & Satchi-Fainaro, R. (2014). Anticancer polymeric nanomedicine bearing synergistic drug combination is superior to a mixture of individually-conjugated drugs. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 187, 145–157. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.05.025>
- Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance World Journal of Clinical Oncology. *World J Clin Oncol*, 8(2), 120–134. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i2.120>
- Matsumura, Y., & Maeda, H. (1986). A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs. *Cancer Research*, 46(12 Part 1).

- Mattheolabakis, G., Milane, L., Singh, A., & Amiji, M. M. (2015). Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *Journal of Drug Targeting*, 23(7–8), 605–618. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1052072>
- Mayer, M. (2021). *Metastatic Breast Cancer: Symptoms, Treatment, and More*. Breastcancer.Org. https://www.breastcancer.org/symptoms/types/recur_metast
- Mendes, L. P., Pan, J., & Torchilin, V. P. (2017). Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22091401>
- Mener, A. S., & Aggarwal, A. (2015). *ADVANCES IN TARGETED THERAPY FOR BREAST CANCER* (32(Suppl)). www.fedprac.com
- Metástasis hepáticas y pulmonares — Radioterapia HM*. (2021). <http://www.radioterapiahm.com/tratamiento-de-metstasis>
- Moghimi, S. M., & Simberg, D. (2018). Translational gaps in animal models of human infusion reactions to nanomedicines. *Nanomedicine (London, England)*, 13(9), 973–975. <https://doi.org/10.2217/NNM-2018-0064>
- Montero, A. J., Adams, B., Diaz-Montero, C. M., & Glück, S. (2011). Nab-paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(3), 329–334. <https://doi.org/10.1586/ECP.11.7>
- Mundy, G. R., Chen, D., Zhao, M., Dallas, S., Xu, C., & Harris, S. (2001). Growth regulatory factors and bone. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2(1), 105–115. <https://doi.org/10.1023/A:1010015309973>
- Muro, S. (2012). Challenges in design and characterization of ligand-targeted drug delivery systems. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 164(2), 125–137. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2012.05.052>
- Nagaich, U. (2014). Nanomedicine: Revolutionary trends in drug delivery and diagnostics. In *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* (Vol. 5, Issue 1, p. 1). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.126977>
- Nagini, S. (2017). Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 17(2), 152–163. <https://doi.org/10.2174/1871520616666160502122724>
- Nakamura, H. (2013). BALB/c Mouse. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, 290–292. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00133-9>
- Nath, A., Mitra, S., Mistry, T., Pal, R., & Nasare, V. D. (2021). Molecular targets and therapeutics in chemoresistance of triple-negative breast cancer. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 39(1), 14. <https://doi.org/10.1007/S12032-021-01610-X>
- National Center for Biotechnology Information. (2021). *Breast Cancer Metastasis - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+metastasis+nanomedicine>

- National Institutes of Health. (2019). *Immunotherapy for Cancer - National Cancer Institute*. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- Neek, M., Kim, T. II, & Wang, S. W. (2019). Protein-Based Nanoparticles in Cancer Vaccine Development. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 15(1), 164. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2018.09.004>
- Niu, M., Valdes, S., Naguib, Y. W., Hursting, S. D., & Cui, Z. (2016). Tumor-Associated Macrophage-Mediated Targeted Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular Pharmaceutics*, 13(6), 1833–1842. <https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.5B00987>
- Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., Storm, G., Nijsen, J. F. W., & Hennink, W. E. (2010). Polymeric Micelles in Anticancer Therapy: Targeting, Imaging and Triggered Release. *Pharmaceutical Research*, 27(12), 2569. <https://doi.org/10.1007/S11095-010-0233-4>
- Prabhu, R. H., Patravale, B., & Joshi, M. D. (2015). Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: current insights. *International Journal of Nanomedicine Dovepress*, 10, 1001–1018. <https://doi.org/10.2147/IJN.S56932>
- Public Health England. (2016). Cell line profile. *European Collection of Authenticated Cell Cultures*, 94030304, 4–5. <https://www.phe-culturecollections.org.uk/media/114601/sh-sy5y-cell-line-profile.pdf>
- Pulaski, B. A., & Ostrand-Rosenberg, S. (2001). Mouse 4T1 breast tumor model. *Current Protocols in Immunology, Chapter 20*(1). <https://doi.org/10.1002/0471142735.IM2002S39>
- Rena, O., Papalia, E., Ruffini, E., Filosso, P. L., Oliaro, A., Maggi, G., & Casadio, C. (2007). The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 33(5), 546–550. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.12.015>
- Sanità, G., Carrese, B., & Lamberti, A. (2020). Nanoparticle Surface Functionalization: How to Improve Biocompatibility and Cellular Internalization. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 381. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2020.587012/BIBTEX>
- Sanna, V., & Sechi, M. (2020). Therapeutic Potential of Targeted Nanoparticles and Perspective on Nanotherapies. *Cite This: ACS Med. Chem. Lett*, 11, 1069–1073. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00075>
- Saravana-Bawan, S., David, E., Sahgal, A., & Chow, E. (2019). Palliation of bone metastases—exploring options beyond radiotherapy. *Annals of Palliative Medicine*, 8(2), 168–177. <https://doi.org/10.21037/APM.2018.12.04>
- Senbanjo, L. T., & Chellaiah, M. A. (2017). CD44: A multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5(MAR), 18. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2017.00018/BIBTEX>
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., Sood, A. K., & Hua, S. (2015). Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6(DEC), 286. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2015.00286/BIBTEX>
- Shafei, A., El-Bakly, W., Sobhy, A., Wagdy, O., Reda, A., Aboelenin, O., Marzouk, A., El Habak, K.,

- Mostafa, R., Ali, M. A., & Ellithy, M. (2017). A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *95*, 1209–1218.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2017.09.059>
- Sharma, A., Garg, T., Aman, A., Panchal, K., Sharma, R., Kumar, S., & Markandeywar, T. (2016). Nanogel--an advanced drug delivery tool: Current and future. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, *44*(1), 165–177. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.930745>
- Shegokar, R., & Müller, R. H. (2010). Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics*, *399*(1–2), 129–139.
<https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2010.07.044>
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2016). *Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities*. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, *17*(1), 20–37.
<https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- Shreffler, J. W., Pullan, J. E., Dailey, K. M., Mallik, S., & Brooks, A. E. (2019). Overcoming Hurdles in Nanoparticle Clinical Translation: The Influence of Experimental Design and Surface Modification. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(23). <https://doi.org/10.3390/IJMS20236056>
- Singh, M. K., Pindipolu, S. K. S. S., Sanapalli, B. K. R., Yele, V., & Ganesh, G. N. K. (2020). HER2 targeted biological macromolecule modified liposomes for improved efficacy of capecitabine in breast cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, *150*, 631–636.
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.02.131>
- Soe, Z. C., Thapa, R. K., Ou, W., Gautam, M., Nguyen, H. T., Jin, S. G., Ku, S. K., Oh, K. T., Choi, H. G., Yong, C. S., & Kim, J. O. (2018). Folate receptor-mediated celastrol and irinotecan combination delivery using liposomes for effective chemotherapy. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, *170*, 718–728. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFB.2018.07.013>
- Sukhanova, A., Bozrova, S., Sokolov, P., Berestovoy, M., Karaulov, A., & Nabiev, I. (2018). Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Research Letters*, *13*. <https://doi.org/10.1186/S11671-018-2457-X>
- Sultana, S., Khan, M. R., Kumar, M., Kumar, S., & Ali, M. (2013). Nanoparticles-mediated drug delivery approaches for cancer targeting: a review. *Journal of Drug Targeting*, *21*(2), 107–125.
<https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.712130>
- Sun, T., Zhang, Y. S., Pang, B., Hyun, D. C., Yang, M., & Xia, Y. (2014). Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, *53*(46), 12320–12364.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.201403036>
- Tang, B., Qian, Y., Gou, Y., Cheng, G., & Fang, G. (2018). VE-Albumin Core-Shell Nanoparticles for Paclitaxel Delivery to Treat MDR Breast Cancer. *Molecules*, *23*(11).

<https://doi.org/10.3390/MOLECULES23112760>

- Tang, H., Chen, J., Wang, L., Li, Q., Yang, Y., Lv, Z., Bao, H., Li, Y., Luan, X., Li, Y., Ren, Z., Zhou, X., Cong, D., Liu, Z., Jia, J., Chen, H., Zhao, W., Meng, Q., Sun, F., & Pei, J. (2020). Co-delivery of epirubicin and paclitaxel using an estrone-targeted PEGylated liposomal nanoparticle for breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 573.
<https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.118806>
- Tian, W., Chen, J., He, H., & Deng, Y. (2013). MicroRNAs and drug resistance of breast cancer: Basic evidence and clinical applications. *Clinical and Translational Oncology*, 15(5), 335–342.
<https://doi.org/10.1007/s12094-012-0929-5>
- Tinkle, S., Mcneil, S. E., Mühlebach, S., Bawa, R., Borchard, G., Barenholz, Y. C., Tamarkin, L., & Desai, N. (2014). Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1313(1), 35–56. <https://doi.org/10.1111/NYAS.12403>
- Tsuji, T., Ibaragi, S., & Hu, G. F. (2009). Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. In *Cancer Research* (Vol. 69, Issue 18, pp. 7135–7139). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1618>
- Tsuji, W., & Plock, J. A. (2017). Breast Cancer Metastasis. In *Introduction to Cancer Metastasis* (Vol. 320, pp. 13–31). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804003-4.00002-5>
- Tu, Y., & Zhu, L. (2015). Enhancing cancer targeting and anticancer activity by a stimulus-sensitive multifunctional polymer-drug conjugate. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 212, 94–102. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2015.06.024>
- Tumor de Cerebro & Metastasis – ION*. (2021). <https://www.iondh.com/es/servicio/tumor-de-cerebro-y-metastasis/>
- Vaage, J., Mayhew, E., Lasic, D., & Martin, F. (1992). Therapy of primary and metastatic mouse mammary carcinomas with doxorubicin encapsulated in long circulating liposomes. *International Journal of Cancer*, 51(6), 942–948. <https://doi.org/10.1002/IJC.2910510618>
- Walkey, C. D., Olsen, J. B., Guo, H., Emili, A., & Chan, W. C. W. (2012). Nanoparticle size and surface chemistry determine serum protein adsorption and macrophage uptake. *Journal of the American Chemical Society*, 134(4), 2139–2147.
https://doi.org/10.1021/JA2084338/SUPPL_FILE/JA2084338_SI_002.PDF
- Wang, T., Meng, J., Wang, C., Wen, T., Jia, M., Ge, Y., Xie, L., Hao, S., Liu, J., & Xu, H. (2019). Inhibition of murine breast cancer metastases by hydrophilic As4S4 nanoparticles is associated with decreased ROS and HIF-1 α downregulation. *Frontiers in Oncology*, 9(APR).
<https://doi.org/10.3389/FONC.2019.00333/FULL>
- Wang, Y. X. J. (2015). Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*, 21(47), 13400.
<https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I47.13400>
- What Is Cancer? - National Cancer Institute*. (n.d.). Retrieved June 19, 2021, from

- <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Witzel, I., Oliveira-Ferrer, L., Pantel, K., Müller, V., & Wikman, H. (2016). Breast cancer brain metastases: Biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Research*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/S13058-015-0665-1>
- World Health Organization. (2020). *La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019*. Ops. <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- World Health Organization. (2021a). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- World Health Organization. (2021b). Breast cancer. *Breast Cancer*, 32(SUPPL. 1), 173–174.
<https://doi.org/10.1159/000181339>
- Wu, W., Luo, L., Wang, Y., Wu, Q., Dai, H. Bin, Li, J. S., Durkan, C., Wang, N., & Wang, G. X. (2018). Endogenous pH-responsive nanoparticles with programmable size changes for targeted tumor therapy and imaging applications. *Theranostics*, 8(11), 3038. <https://doi.org/10.7150/THNO.23459>
- Yamashita, T., Takahashi, Y., & Takakura, Y. (2018). Possibility of Exosome-Based Therapeutics and Challenges in Production of Exosomes Eligible for Therapeutic Application. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 41(6), 835–842. <https://doi.org/10.1248/BPB.B18-00133>
- Yang, Y., Long, Y., Wang, Y., Ren, K., Li, M., Zhang, Z., Xiang, B., & He, Q. (2020). Enhanced anti-tumor and anti-metastasis therapy for triple negative breast cancer by CD44 receptor-targeted hybrid self-delivery micelles. *International Journal of Pharmaceutics*, 577.
<https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.119085>
- Yao, G., He, P., Chen, L., Hu, X., Gu, F., & Ye, C. (2013). MT1-MMP in breast cancer: Induction of VEGF-C correlates with metastasis and poor prognosis. *Cancer Cell International*, 13(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-98/TABLES/2>
- Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., Wu, S., Deng, Y., Zhang, J., & Shao, A. (2020). Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2020.00193/BIBTEX>
- Zhou, P., Qin, J., Zhou, C., Wan, G., Liu, Y., Zhang, M., Yang, X., Zhang, N., & Wang, Y. (2019). Multifunctional nanoparticles based on a polymeric copper chelator for combination treatment of metastatic breast cancer. *Biomaterials*, 195, 86–99.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.01.007>
- Zwicke, G. L., Ali Mansoori, G., & Jeffery, C. J. (2012). Utilizing the folate receptor for active targeting of cancer nanotherapeutics. *Nano Reviews*, 3(1), 18496. <https://doi.org/10.3402/NANO.V3I0.18496>