

Mensajeros diminutos: La nanotecnología en la administración de fármacos como terapia para el cáncer

Tiny messengers: Nanotechnology in drug delivery as cancer therapy

María Alejandra Villanueva-López¹, Alfredo Rafael Vilchis-Néstor^{2*}, Rodolfo Daniel Ávila-Avilés^{3*}

Fecha de recepción: 23 de enero de 2024

Fecha de aceptación: 26 de abril de 2024

Resumen - Los nanomateriales tienen el potencial de revolucionar el futuro de la medicina al ofrecer terapias más precisas, eficaces y menos dañinas al organismo. Por lo que, en esta revisión, hablaremos de sus aplicaciones en la administración de fármacos como tratamiento de cáncer, enfatizando en la aplicación de nanomateriales poliméricos, lipídicos, dendríticos y nanotubos de carbono. De igual manera se discutirá la focalización al tumor, necesaria para la administración del fármaco.

Palabras claves: Administración de fármacos, cáncer, nanomateriales.

Abstract - Nanomaterials have the potential to enhance the future of medicine by providing therapies more efficient, precise, and less harmful to the body. Thereby, in this review, we will discuss their application in drug delivery as cancer treatment, highlighting the application of polymeric, lipidic, dendritic nanomaterials, and carbon nanotubes. It will also discuss tumor targeting and how it affects drug delivery.

Keywords: Drug delivery, cancer, nanomaterials.

1 Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de México. "El Rosedal" Km 14.5 Carretera Toluca-Atzacmulco, San Cayetano-Toluca, C.P. 50200, Estado de México. mvillanueval000@alumno.uaemex.mx, ORCID: 0000-0002-4505-9909.

2 UAEM-UNAM - Centro Conjunto de Investigación Química Sustentable (CCIQS) • Carretera Toluca-Atzacmulco km. 14.5, San Cayetano, C.P. 50200, Toluca, Estado de México, México • *Autor de correspondencia: arvilchisn@uaemex.mx • ORCID: 0000-0001-8490-0900.

3 Universidad Autónoma del Estado de México - Facultad de Química - Programa de Doctorado en Ciencia de Materiales • Paseo Colón esq. Paseo Tollocan s/n, C.P. 50120, Toluca, Estado de México, México • *Autor de correspondencia: ravilaa@uaemex.mx • ORCID: 0000-0002-0683-073X.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo con casi 10 millones de defunciones en 2022 de acuerdo con el *Global Cancer Observatory*. El cáncer es un conjunto de enfermedades muy complejas que engloban características como la capacidad adquirida para mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir o acceder a la vasculatura, activar la invasión y la metástasis, reprogramar el metabolismo celular y evitar la destrucción inmune (Hanahan, 2022). Por lo cual, su detección temprana es esencial para un tratamiento oportuno.

Los tratamientos principales para esta enfermedad incluyen la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia. Otras terapias más recientes son la inmunoterapia y la terapia hormonal (Mortezaee *et al.*, 2019). La quimioterapia es el método de tratamiento del cáncer más utilizado, cuyo funcionamiento consta en eliminar células que proliferan aceleradamente, incluyendo tanto células tumorales como células normales sin distinción, provocando efectos secundarios, como la supresión de la médula ósea, la caída del cabello y reacciones gastrointestinales adversas (Zitvogel *et al.*, 2008 & Cheng *et al.*, 2021). Lo anteriormente enunciado, presenta la imperiosa necesidad de buscar alternativas más eficaces y seguras para el diagnóstico, tratamiento y detección del cáncer.

La nanotecnología se presenta como una opción para redefinir el tratamiento del cáncer, debido al campo de aplicación de ésta, ya que se encarga del desarrollo de estructuras y materiales en una escala nanométrica en un rango de 1-100nm (Ferrari, 2005). Los nanomateriales tienen un gran potencial para el tratamiento de cáncer debido a que es posible dirigirlos de manera efectiva y selectiva hacia las células (Cheng *et al.*, 2021). Los nanomateriales presentan una alta relación superficie-volumen, lo que provoca que los fenómenos superficiales dominen el comportamiento óptico, magnético, químico, y electrónico de las nanopartículas, marcando una clara diferencia con las propiedades que los materiales exhiben con dimensiones en el rango de las micras o superiores.

Estas propiedades, además, son sintonizables en función del tamaño, forma y naturaleza de las nanopartículas y pueden ser a su vez ensambladas con biomoléculas que direccionen un acoplamiento selectivo con las células enfermas por medio de una interacción a nivel molecular, para atacar de forma específica a la célula enferma, derivando en una mayor eficacia del tratamiento y la reducción de su toxicidad para las células sanas (Biswal & Yusoff, 2017 & Song *et al.*, 2010). Entre las aplicaciones que tienen los nanomateriales, se encuentran la detección de cambios moleculares en una enfermedad, el diagnóstico e imagen, administración de fármacos, sistemas que combinan las aplicaciones de diagnóstico y terapia, así como vehículos que proveen información *in vivo* de un agente terapéutico (Alexis *et al.*, 2008 & Zhang *et al.*, 2019).

Los nanomateriales son ventajosos para la administración de fármacos debido a la farmacocinética eficaz que presentan, esto significa que potencian la actividad de los fármacos, mejoran su absorción y distribución en el organismo. Adicionalmente, evitan que los fármacos se degraden en el torrente sanguíneo, permiten que estos lleguen de manera precisa a las regiones de interés, al tiempo que reducen la resistencia y los efectos secundarios a los fármacos tradicionales (Zhang *et al.*, 2019).

En este artículo nos centraremos en la aplicación que tienen algunos nanomateriales en la administración de fármacos como terapia para cáncer, además de los mecanismos que permiten la focalización del tumor para la administración del fármaco.

FOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La administración correcta de un fármaco requiere de dos consideraciones (Misra *et al.*, 2010):

- a) El fármaco debe llegar al tejido tumoral deseado en una cantidad cercana a la inicial y sin perder su actividad.
- b) Al llegar al tejido tumoral, el fármaco debe ser capaz de destruir selectivamente a las células cancerosas sin afectar a las células normales.

Este último es el principal propósito de la nanotecnología desde un enfoque de diferenciación de células malignas de las no malignas. Para ello, existen dos procesos de administración de fármacos, los que son de orientación pasiva y los de activa. Estos procesos pueden usarse de manera individual o se pueden combinar (Gmeiner & Gosh, 2014). En ambos procesos se aprovechan las modificaciones en la superficie que las nanopartículas ocasionan, fenómeno que minimiza la captación por el sistema inmune, evitando la degradación del fármaco, lo que prolonga el periodo en circulación.

FOCALIZACIÓN PASIVA

Este sistema se basa en la acumulación del fármaco en el tejido tumoral a través de factores fisicoquímicos o farmacológicos, eludiendo la circulación y penetrando en el microentorno tumoral, cuyo diámetro oscila entre 300 y 4700 nm (Kumari *et al.*, 2015).

Conforme el tumor crece, los vasos sanguíneos se someten a una gran presión para satisfacer las necesidades metabólicas de las células tumorales (Amiji, 2006). La vasculatura tumoral es disfuncional comparada con la vasculatura normal (Yu *et al.*, 2012 & Dessale *et al.*, 2022). Debido a que los tumores poseen vasos sanguíneos defectuosos, que se comprimen en respuesta a la proliferación de células tumorales, es posible que las macromoléculas entren en el tumor a través de la vasculatura permeable y se acumulen ahí (Gmeiner & Ghosh, 2014). Lo anterior, permite que se dé un fenómeno conocido como el efecto retención y permeabilidad potenciada (EPR), en donde los nanomedicamentos se acumulan en el líquido intersticial del tumor, reduciendo la toxicidad para los tejidos normales (Maeda *et al.*, 2000).

La eficacia del EPR depende del tamaño, tipo y de la heterogeneidad tumoral, entre otros factores, así como del tamaño del fármaco a aplicar (Kumari *et al.*, 2015). Se ha demostrado que diversas nanopartículas proteicas se localizan en el tejido tumoral a través de la EPR, como los nanotubos de carbono de pared múltiple, los nanotubos de carbono de pared simple y los liposomas.

FOCALIZACIÓN ACTIVA

La focalización activa utiliza el reconocimiento molecular de receptores, que se expresan exclusivamente en la superficie de las células cancerosas, para dirigir el fármaco al tejido tumoral específico (Byrne, 2008). Estos receptores pueden ser anticuerpos monoclonales, péptidos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos (Danhier *et al.*, 2010).

El receptor, además, debe expresarse de manera homogénea en las células tumorales y no deben pasar a la circulación sanguínea. Por lo tanto, la focalización activa es ideal para la administración de fármacos macromoleculares, como proteínas y siRNA (Yao *et al.*, 2020).

Los receptores que se han utilizado y han sido ampliamente investigados para localizar nanopartículas en células tumorales incluyen el receptor de transferrina, el ligando de folato, las glicoproteínas, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y complejos de receptores de muerte, además, antígenos específicos de tumores (Gmeiner & Ghosh, 2014).

NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Los nanosistemas de administración de fármacos son usados para cargar agentes terapéuticos tales como fármacos de moléculas pequeñas, proteínas, ácidos nucleicos y péptidos, que pueden administrarse de manera individual o combinados. Los sistemas son diseñados en función del tamaño y características del tumor (Yao *et al.*, 2020).

Los nanosistemas funcionan dirigiéndose a las células tumorales a través del efecto portador de las nanopartículas y el efecto de posicionamiento del fármaco después de ser absorbida (Yao *et al.*, 2020). Posteriormente inducen la muerte de las células tumorales al liberar fármacos que se transportan en el interior o la superficie de los nanosistemas (Chen *et al.*, 2015).

Las ventajas que presentan los nanosistemas es que, por su morfología, permiten encapsular fármacos poco solubles y ponerlos en circulación, además de aumentar la vida media de los fármacos y promover su acumulación en tejidos tumorales (Bertrand *et al.*, 2014). Adicionalmente –y un factor importante a considerar– es que el sistema de orientación protege a las células normales de la citotoxicidad de los medicamentos, esto reduce los efectos secundarios de las terapias anticancerosas convencionales (Dadwal *et al.*, 2018 & Palazzolo *et al.*, 2018). Dada la diversidad asociada, se abordarán los nanosistemas empleados en la administración de fármacos que se clasifican a partir de su composición en materiales orgánicos –polímeros, lípidos y dendrímeros– y materiales inorgánicos –nanotubos de carbono, *quantum dots* y nanopartículas de oro– (Fig. 1).

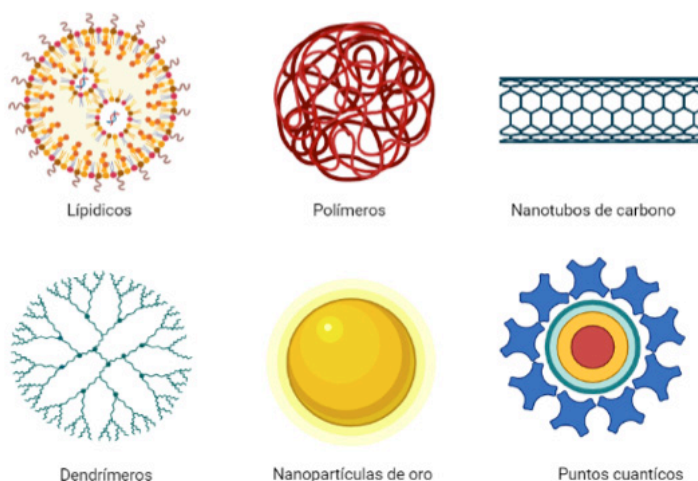


Figura 1. Nanomateriales con aplicaciones en administración de fármacos.

POLÍMEROS

Se categorizan como nanopartículas poliméricas a estructuras como las micelas, estructuras esféricas con una región hidrofílica y otra región hidrofóbica; nanoesponjas, estructuras esféricas con un núcleo polimérico, que posee cavidades en las que se puede transportar el fármaco (Krishnamoorthy & Rajappan, 2012); nanogeles, hidrogeles nanométricos, con una alta capacidad de absorción de agua. Por su parte pueden ser categorizados como polímeros naturales los que encontramos derivados de la arginina, del quitosano, de la ciclodextrina, ácido poliláctico y ácido poliláctico-co-glicólico. Como polímeros sintéticos —que se sintetizan de monómeros naturales— al poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(N-isopropilacrilamida), poli(etilenimina)s y polímeros de fermentación microbiana, como el polihidroxibutirato (Li *et al.*, 2017).

Los polímeros son ampliamente usados debido a que mejora la seguridad y la eficacia, ya que controla el tiempo y lugar de liberación del fármaco, tienen una bioactividad prolongada —disminuyendo así de la frecuencia de administración del fármaco— y proveen la posibilidad de liberar diversos fármacos con efecto sinérgico en el mismo sitio, además de que reducen la toxicidad (Brewer *et al.*, 2011 & Kumari *et al.*, 2015).

La superficie de las nanopartículas se estabiliza estéricamente a través de la conjugación o absorción de polímeros hidrofílicos a su superficie como el polietilenglicol (PEG) (Gref *et al.*, 2000 & Owens & Peppas, 2006). PEG inhibe la unión de las proteínas plasmáticas a la superficie, lo que permite un tiempo de circulación sistémica prolongado, evita el reconocimiento por el sistema reticuloendotelial y un efecto EPR en diferentes tipos de tumores (Owens & Peppas, 2006).

Las nanopartículas poliméricas son usadas para administración de fármacos pequeños hidrofóbicos, debido a un enlace covalente o la interacción de un núcleo hidrofóbico e hidrofílicos, por lo que debe haber un intercambio para permitir interacciones en el núcleo y neutralizar la carga (Jin *et al.*, 2020). Las nanopartículas poliméricas son construidas a partir de polímeros anfílicos con componentes hidrofílicos e hidrofóbicos que se autoensamblan (Tian *et al.*, 2018).

El Abraxane es un sistema polimérico aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA), es una nanopartícula a base de albúmina, paclitaxel unido a proteínas (Miele *et al.*, 2009). Su uso clínico es para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de páncreas. La nanopartícula de albúmina que incorpora paclitaxel ha mejorado la solubilidad en agua del fármaco y ha reducido su toxicidad limitante de la dosis al modificar su formulación farmacocinética (Li *et al.*, 2017).

LIPOSOMAS

Los liposomas son formas coloidales que se estructuran al hidratar lípidos en un medio acuoso. Se componen de un núcleo acuoso rodeado de fosfolípidos y colesterol que forman una bicapa lipídica; su tamaño oscila entre 20 nm y 1 μ m (Malam *et al.*, 2009 & Samad *et al.*, 2007). Los liposomas pueden acarrear tanto fármacos hidrófilos como hidrófobos, encapsulan los hidrófilos en el núcleo acuoso y los hidrófobos en la bicapa lipídica, lo que evita la degradación ambiental que pudiera sufrir el fármaco (Cheng *et al.*, 2021).

Se han propuesto para acarrear fármacos quimioterapéuticos y antimicrobianos, esteroides, vacunas y material genético (Sharma & Sharma, 1997).

Las ventajas que presenta este sistema es que los liposomas ralentizan la liberación del fármaco, lo que puede llegar a imitar la infusión continua, estos cambios pueden mejorar la eficacia; además de que puede reducir la concentración del fármaco en tejidos sensibles al fármaco administrado. Adicionalmente puede tener una acumulación significativa en tejidos con un aumento en la permeabilidad vascular debido al tiempo prolongado de circulación que los liposomas tienen, lo que es efecto de la localización pasiva (Liposomal Nanomedicines, 2023).

Estos sistemas son estables, biocompatibles y biodegradables, por esta razón fueron los primeros en ser aprobados por la FDA, siendo el liposoma encapsulado de doxorubicina –Doxil– en 1995 el que posee actividad antineoplásica contra una variedad de cánceres humanos –incluido el sarcoma de Kaposi– en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (James *et al.*, 1994) y el cáncer de ovario (Gibbs *et al.*, 2002).

La superficie de Doxil (100 nm) está funcionalizada con metoxipolietilenglicol (MPEG), que proporciona un recubrimiento hidrofílico; esto permite que Doxil circule en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado (Gabizon *et al.*, 2003).

Se han aprobado otras formulaciones liposómicas como DaunoXome –liposomas de daunorrubicina–, DepoDur –liposomas de morfina– y Ambisome –liposomas de anfotericina B– (Alexis *et al.*, 2008).

DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son macromoléculas que tienen un núcleo polimérico esférico con ramificaciones, unidades repetidas con cruces de rama y grupos funcionales terminales (Bharali *et al.*, 2009). Su morfología, carga, grupos multiligando, la citotoxicidad, la distribución biológica y la filtración de macromoléculas dendríticas hacen de los dendrímeros un gran candidato para la administración de fármacos (Cheng *et al.*, 2021). Una sola molécula de dendrímero puede transportar un fármaco terapéutico, un agente de diagnóstico y una molécula diana activa.

Las ramificaciones permiten cargarlas con moléculas que se pueden usar en la liberación de fármacos (Li *et al.*, 2017). Los dendrímeros con un núcleo hidrófobo y grupos superficiales hidrófilos son capaces de formar micelas por autoensamblaje hidrófobo/hidrófilo, en donde el núcleo hidrófobo permite que se absorban y administre el fármaco, mientras que los grupos hidrófilos aumentan su estabilidad (Gillies & Frechet, 2005; Lee *et al.*, 2005 & Cagel *et al.*, 2017). Los dendrímeros se pueden vincular a otras nanoestructuras como liposomas, nanopartículas y nanotubos de carbono (Bharali *et al.*, 2009).

Su síntesis se da por dos alternativas, el método divergente, en el cual alrededor del núcleo crecen los dendrímeros hacia afuera y, el método convergente, donde los segmentos de dendrímeros crecen hacia el núcleo central desde los bordes (Tomalia *et al.*, 1985). Las moléculas más comunes para la formación de dendrímeros incluyen la poli(acrilamida), el ácido poliglicerol-succínico, la polilisina, la poliglicerina y la melamina (Palmerston *et al.*, 2017).

Los polímeros con forma dendrítica más estudiados son los dendrímeros de poli(amidoamina), poli(propilenoimina) y poli(etilenglicol). Los dendrímeros PAMAM pueden ser utilizados para la condensación de ADN para la transfección, esto los convierte en una alternativa eficaz para eliminar células tumorales que expresan el receptor de folato (Kumari *et al.*, 2015).

NANOTUBOS DE CARBONO (CNT)

Los derivados del carbono se han aplicado ampliamente debido a las propiedades electrónicas, térmicas, ópticas y mecánicas. Son materiales biocompatibles que han despertado gran interés por su capacidad para administrar el fármaco directamente a las células tumorales (Kumari *et al.*, 2015 & Liu *et al.*, 2008). Los CNT se han estudiado *in vitro* e *in vivo* acoplados con anticuerpos y cargados con el fármaco, aunque también se ha estudiado la administración por rutas vía intravenosa (Jabir *et al.*, 2012). Los CNTs pueden transportar fármacos adherirlos a su superficie vía grupos funcionales o cargarlos dentro de los CNTs (Madani *et al.*, 2011). De acuerdo con el número de capas, los CNTs pueden clasificarse en dos tipos, nanotubos de carbono de pared simple (SWCNTs) que son compuestos de grafeno cilíndrico monolítico y nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNTs), que son compuestos de grafeno concéntrico (Kesharwani & Iyer, 2015).

Por su gran versatilidad se han utilizado para administrar agentes anticancerígenos que incluyen siRNA de doxorubicina, paclitaxel y metotrexato para una variedad de cánceres (Madani *et al.*, 2011). Además de la administración de fármacos, también se presentan como una gran alternativa como terapia de ablación térmica, ya que los CNTs producen calor cuando se exponen a la radiación infrarroja cercana (Luo *et al.*, 2013). Es de gran interés la toxicidad de los CNTs, por ello diversos estudios han demostrado que se pueden funcionalizar los CNTs con polímeros como PEG o fosfolípido-PEG (PL-PEG) y éstos no causan toxicidad apreciable (Schipper *et al.*, 2008).

QUANTUM DOTS (PUNTOS CUÁNTICOS)

Los puntos cuánticos o quantum dots (QDs) son nanopartículas semiconductoras cristalinas con un tamaño que ronda entre los 2 a 10 nm, esto los transforma en el nanosistema más pequeño en la actualidad. Son de gran interés debido a sus propiedades ópticas, eléctricas y magnéticas, particularmente por el rango óptico que va desde el UV hasta el infrarrojo cercano que estas poseen; permitiendo obtener imágenes multicolor, lo que convierte a los QDs en un sistema muy sensible y selectivo, que permite visualizar a fondo las interacciones de los nanosistemas con los sistemas biológicos. Esta característica brinda la posibilidad única de visualizar en tiempo real la distribución y absorción del fármaco dentro del organismo.

Adicionalmente, debido a su tamaño, los QDs pueden intercambiarse por el núcleo de otros nanosistemas más grandes, brindando la posibilidad de optimizar y monitorear la distribución, la degradación y eliminación de fármacos (Misra *et al.*, 2010 & Probst *et al.*, 2013).

Son materiales multifuncionales, ya que pueden ser usados no sólo como vehículo de administración de fármacos, también presentan la posibilidad de coadministrar fármacos y ácidos nucleicos, adicionalmente permiten monitorear en tiempo real la distribución del fármaco mediante el ensamble de QD, como sondas biomoleculares que permiten un contraste de alta resolución, además de poder rastrearlos a través de microscopía confocal (Lin *et al.*, 2014 & Matea *et al.*, 2017).

Para erradicar la posibilidad del efecto tóxico que pudieran ocasionar los QDs se han utilizado recubrimientos superficiales como PEG-sílice o el ácido tioglicólico y, posteriormente, se pueden modificar aún más con moléculas de fármaco para formar sondas con funciones terapéuticas (Wagner *et al.*, 2019).

NANOPARTÍCULAS DE ORO

Las nanopartículas de oro son suspensiones coloidales nanométricas. Debido a sus propiedades físicas y químicas, prometen ser un sistema estable y versátil; estas propiedades incluyen la baja toxicidad, su tamaño pequeño y la superficie modificable. Además, poseen propiedades ópticas únicas que se basan en la resonancia de plasmón superficial (SPR), fenómeno en el que los electrones oscilan en respuesta a la incidencia de un fotón, como resultado absorben y dispersan la luz. La banda SPR se encuentra en un rango de 500 a 550 nm, lo que dependerá del tamaño y la forma de las nanopartículas. La aplicación principal de este efecto es la terapia fototérmica en donde se convierte la luz en calor y se destruyen así los tumores (Singh *et al.*, 2018).

Las AuNP por sí solas pueden transportar desde moléculas pequeñas hasta macromoléculas como los ácidos nucleicos. Diversos fármacos no requieren modificaciones en la superficie de las nanopartículas y se conjugan a través de absorción física y enlaces iónicos o covalentes. Sin embargo, algunos fármacos requieren ser funcionalizados con moléculas como PEG, así como de la conjugación de péptidos y aminoácidos o funcionalización con oligonucleótidos. Se realizan modificaciones en la superficie principalmente para aumentar la vida útil del fármaco, asegurar la unión nanopartícula-fármaco y mejorar la estabilidad. Adicionalmente es necesaria la presencia de estímulos internos como pH y externos como la luz para la liberación del fármaco (Amina & Guo, 2020).

Los fármacos principales que se han conjugado de manera directa con AuNPs son el metotrexato y la doxorubicina, se han probado en diversas líneas celulares y se ha demostrado que se acumulan en mayor medida en los tumores y poseen mayor toxicidad en las células tumorales. Las nanopartículas se han funcionalizado con PEG tiolado y albúmina sérica bovina (Singh *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

Los nanomateriales son una herramienta con un gran potencial para cambiar el futuro del tratamiento del cáncer por la variedad de compuestos con los que pueden ser cargados, materiales como fármacos, proteínas, lípidos, péptidos y hasta ácidos nucleicos. Siendo de gran interés ya que aumentan la efectividad de los fármacos que administran y el tiempo de circulación en sangre del fármaco, además de que ayudan a reducir la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos debido a su capacidad de distinguir entre células tumorales y células normales. Si bien ya existen terapias basadas en nanomateriales en la actualidad, hay retos importantes que superar para hacer extensivo el empleo de esta alternativa en la lucha final contra el cáncer. Esto hace evidente la necesidad de realizar más experimentación y dedicar más recursos al desarrollo de más nanomateriales biocompatibles.

REFERENCIAS

1. Alexis, F., Rhee, J. W., Richie, J. P., Radovic-Moreno, A. F., Langer, R., & Farokhzad, O. C. (2008, January). New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 26, No. 1, pp. 74-85). Elsevier.
- Nimesh, S., Chandra, R., & Gupta, N. (2017). *Advances in nanomedicine for the delivery of therapeutic nucleic acids*. Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.03.017>

2. Amiji, M. M. (Ed.). (2006). *Nanotechnology for cancer therapy*. CRC press.
3. Amina, S. J., & Guo, B. (2020). A Review on the Synthesis and Functionalization of Gold Nanoparticles as a Drug Delivery Vehicle. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 15, 9823-9857. <https://doi.org/10.2147/ijn.s279094>
4. Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N., and Farokhzad, O. C. (2014). Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 66, 2-25. doi: 10.1016/j.addr.2013.11.009
5. Bharali, D. J., Khalil, M., Gurbuz, M., Simone, T. M., & Mousa, S. A. (2009). Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *International journal of nanomedicine*, 4, 1. doi: 10.2147/IJN.S4241
6. Biswal, B.M., Yusoff, Z. (2017). Application of Nanotechnology in Cancer Treatment. In: Korada, V., Hisham B Hamid, N. (eds) *Engineering Applications of Nanotechnology. Topics in Mining, Metallurgy and Materials Engineering*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29761-3_11
7. Brewer, E., Coleman, J., & Lowman, A. (2011). Emerging technologies of polymeric nanoparticles in cancer drug delivery. *Journal of Nanomaterials*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/408675>
8. 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>
9. Cagel, M., Tesan, F. C., Bernabeu, E., Salgueiro, M. J., Zubillaga, M. B., Moretton, M. A., *et al.* (2017). Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and perspectives. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 113, 211-228. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.12.019
10. Chen, Y., Gao, D., & Huang, L. (2015). In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: Challenges and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 81, 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.009>
11. Cheng, Z., Li, M., Dey, R., & Chen, Y. (2021). Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>
12. Dadwal, A., Baldi, A., and Kumar Narang, R. (2018). Nanoparticles as carriers for drug delivery in cancer. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 46, 295-305. doi: 10.1080/21691401.2018.1457039
13. Danhier, F., Feron, O., and Préat, V. (2010). To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J. Control Release* 148, 135-146. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.08.027
14. Dessale, M., Mengistu, G., & Mengist, H. M. (2022). Nanotechnology: A Promising Approach for Cancer Diagnosis, Therapeutics and Theragnosis. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 17, 3735-3749. <https://doi.org/10.2147/ijn.s378074>

15. Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature reviews cancer*, 5(3), 161-171. <https://doi.org/10.1038/nrc1566>
16. Gabizon, A., Shmeeda, H., & Barenholz, Y. (2003). Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics*, 42(5), 419-436. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342050-00002>
17. Gibbs, D. D., Pyle, L., Allen, M., Vaughan, M., Webb, A., Johnston, S. R. D., & Gore, M. E. (2002). A phase I dose-finding study of a combination of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil), carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *British journal of cancer*, 86(9), 1379-1384. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600250>
18. Gillies, E. R., & Frechet, J. M. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug discovery today*, 10(1), 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03276-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03276-3)
19. Gmeiner, W. H., & Ghosh, S. (2014). Nanotechnology for cancer treatment. *Nanotechnology reviews*, 3(2), 111-122. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2013-0013>
20. Gref, R., Lück, M., Quellec, P. F. A. U. M., Marchand, M. F. A. U. D., Dellacherie, E. F. A. U. H., Harnisch, S. F. A. U. B., ... & Müller, R. H. (2000). 'Stealth'corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 18(3-4), 301-313. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(99\)00156-3](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(99)00156-3)
21. Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.
22. Jabir, N. R., Tabrez, S., Ashraf, G. M., Shakil, S., Damanhour, G. A., & Kamal, M. A. (2012). Nanotechnology-based approaches in anticancer research. *International journal of nanomedicine*, 4391-4408. <https://doi.org/10.2147/IJN.S33838>
23. James, N. D., Coker, R. J., Tomlinson, D., Harris, J. R. W., Gompels, M., Pinching, A. J., & Stewart, J. S. W. (1994). Liposomal doxorubicin (Doxil): an effective new treatment for Kaposi's sarcoma in AIDS. *Clinical oncology*, 6(5), 294-296. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(05\)80269-9](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(05)80269-9)
24. Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A., & Hu, J. (2020). Application of Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy - A Mini-Review. *International Journal of Medical Sciences*, 17(18), 2964-2973. <https://doi.org/10.7150/ijms.49801>
25. Kesharwani, P., & Iyer, A. K. (2015). Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. *Drug Discovery Today*, 20(5), 536-547. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.12.012>
26. Krishnamoorthy, K., & Rajappan, M. (2012). Nanosponges: a novel class of drug delivery system-review. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: a Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne des Sciences Pharmaceutiques*, 15(1), 103-111.

27. Kumari, P., Ghosh, B., & Biswas, S. (2015). *Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery*. *Journal of Drug Targeting*, 24(3), 179-191. doi:10.3109/1061186x.2015.1051049
28. Lee, C. C., MacKay, J. A., Fréchet, J. M., & Szoka, F. C. (2005). Designing dendrimers for biological applications. *Nature biotechnology*, 23(12), 1517-1526. <https://doi.org/10.1038/nbt1171>
29. Li, Z., Tan, S., Li, S., Shen, Q., & Wang, K. (2017). Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives. *Oncology Reports*, 38(2), 611-624. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5718>
30. Lin, G., Yin, F., & Yong, K.-T. (2014). The future of quantum dots in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(9), 991-994. doi:10.1517/17460441.2014.928280
31. Liposomal nanomedicines. (2023). Retrieved January 15, 2023, from Expert Opinion on Drug Delivery website: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.5.1.25>
32. Liu, Z., Chen, K., Davis, C., Sherlock, S., Cao, Q., Chen, X., & Dai, H. (2008). Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer research*, 68(16), 6652-6660. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1468>
33. Luo, E., Song, G., Li, Y., Shi, P., Hu, J., & Lin, Y. (2013). The Toxicity and Pharmacokinetics of Carbon Nanotubes as an Effective Drug Carrier. *Current Drug Metabolism*, 14(8), 879-890. <https://doi.org/10.2174/138920021131400110>
34. Madani, S. Y., Naderi, N., Dissanayake, O., Tan, A., & Seifalian, A. M. (2011). A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *International journal of nanomedicine*, 2963-2979. <https://doi.org/10.2147/IJN.S16923>
35. Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., & Hori, K. (2000). Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *Journal of controlled release*, 65(1-2), 271-284. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00248-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00248-5)
36. Malam, Y., Loizidou, M., & Seifalian, A. M. (2009). Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 30(11), 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.08.004>
37. Matea, C., Mocan, T., Tabaran, F., Pop, T., Mosteanu, O., Puia, C., ... Mocan, L. (2017). Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 12, 5421-5431. <https://doi.org/10.2147/ijn.s138624>
38. Miele, E., Spinelli, G. P., Miele, E., Tomao, F., & Tomao, S. (2009). Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane® ABI-007) in the treatment of breast cancer. *International journal of nanomedicine*, 4, 99. Doi: 10.2147/ijn.s3061
39. Misra, R., Acharya, S., & Sahoo, S. K. (2010). Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 15(19-20), 842-850. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.006>

40. Mortezaee, K., Salehi, E., Mirtavoos-Mahyari, H., Motevaseli, E., Najafi, M., Farhood, B., Rosengren, R. J., & Sahebkar, A. (2019). Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *Journal of cellular physiology*, 234(8), 12537-12550. <https://doi.org/10.1002/jcp.28122>
41. Owens III, D. E., & Peppas, N. A. (2006). Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 307(1), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.010>.
42. Palazzolo, S., Bayda, S., Hadla, M., Caligiuri, I., Corona, G., Toffoli, G., *et al.* (2018). The clinical translation of organic nanomaterials for cancer therapy: a focus on polymeric nanoparticles, micelles, liposomes and exosomes. *Curr. Med. Chem.* 25, 4224-4268. doi: 10.2174/0929867324666170830113755
43. Palmerston Mendes, L., Pan, J., & Torchilin, V. P. (2017). Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy. *Molecules*, 22(9), 1401. <https://doi.org/10.3390/molecules22091401>
44. Probst, C. E., Zrazhevskiy, P., Bagalkot, V., & Gao, X. (2013). Quantum dots as a platform for nanoparticle drug delivery vehicle design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(5), 703-718. doi:10.1016/j.addr.2012.09.036
45. Reichert JM, Wenger JB. Development trends for new cancer therapeutics and vaccines. *Drug Discov Today*. 2008;13(1-2):30-37. doi: 10.1016/j.drudis.2007.09.003
46. Samad, A., Sultana, Y., & Aqil, M. (2007). Liposomal drug delivery systems: an update review. *Current drug delivery*, 4(4), 297-305.
47. Schipper, M. L., Nakayama-Ratchford, N., Davis, C. R., Kam, N. W. S., Chu, P., Liu, Z., ... & Gambhir, S. S. (2008). A pilot toxicology study of single-walled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nature nanotechnology*, 3(4), 216-221. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.68>
48. Sharma, A., & Sharma, U. S. (1997). Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International journal of pharmaceutics*, 154(2), 123-140. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00135-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00135-X)
49. Singh, P., Pandit, S., Mokkapati, V. R. S. S., Garg, A., Ravikumar, V., & Mijakovic, I. (2018). Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1979. <https://doi.org/10.3390/ijms19071979>
50. Song, S., Qin, Y., He, Y., Huang, Q., Fan, C., & Chen, H. Y. (2010). Functional nanoprobe for ultrasensitive detection of biomolecules. *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4234-4243. <https://doi.org/10.1039/C000682N>
51. Tian, C., Feng, J., Cho, H. J., Datta, S. S., & Prud'homme, R. K. (2018). Adsorption and denaturation of structured polymeric nanoparticles at an interface. *Nano letters*, 18(8), 4854-4860. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b01434>
52. Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., ... & Smith, P. (1985). A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer journal*, 17(1), 117-132. <https://doi.org/10.1295/polymj.17.117>

53. Wagner, A. M., Knipe, J. M., Orive, G., & Peppas, N. A. (2019). Quantum dots in biomedical applications. *Acta biomaterialia*, 94, 44-63. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.022>
54. Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., ... Shao, A. (2020). Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00193>
55. Yu, M. K., Park, J., & Jon, S. (2012). Targeting Strategies for Multifunctional Nanoparticles in Cancer Imaging and Therapy. *Theranostics*, 2(1), 3-44. <https://doi.org/10.7150/thno.3463>
56. Zhang, Y., Li, M., Gao, X., Chen, Y., & Liu, T. (2019). Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities. *Journal of hematology & oncology*, 12, 137. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0833-3>
57. Zitvogel, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., and Kroemer, G. (2008). Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 59-73. doi: 10.1038/nri2216



Título: Lágrimas eléctricas D
Artista: Uriel Cruz Roque
Técnica: Modelado 3D
Medida: n/a
Año: 2021