



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Máster titulado:

**“NANOVEHICULIZACIÓN FUNCIONAL DE ACETOGENINAS PARA UN
EVENTUAL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO CONTRA EL
CÁNCER DE MAMA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

Realizado por:

EVELIN TATIANA LAMINIA CALI

Directores del proyecto:

DÁMARIS PRISCILA INTRIAGO BALDEÓN, MSc.

SIMÓN JUAN GUERRERO RIVERA, Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

Quito, 16 de agosto del 2024



DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, **EVELIN TATIANA LAMINIA CALI**, ecuatoriana, con cédula de ciudadanía N° 060409290-8, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional, y se basa en las referencias bibliográficas descritas en este documento.

A través de esta declaración, cedo los derechos de propiedad intelectual a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y normativa institucional vigente.

FIRMA

C.C.: 060409290-8



DECLARACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

Dámaris Priscila Intriago Baldeón, MSc.

Simón Juan Guerrero Rivera, Ph.D.



LOS PROFESORES INFORMANTES:

MARBEL TORRES

ALEXANDER MALDONADO

Después de revisar el trabajo presentado lo han calificado como apto para su defensa
oral ante el tribunal examinador.

MARBEL TORRES, Ph.D.

ALEXANDER MALDONADO, MSc.

Quito, 16 de agosto de 2024



DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

EVELIN TATIANA LAMINIA CALI

C.C.: 060409290-8



Dedicatoria

A Dios en primer lugar, por su amparo y protección en cada instante de mi vida.

A Jesucristo, por ser mi guía y soporte en los desafíos que se me presentan.

A mis padres Luis Cristóbal y Carmen Amelia, por su apoyo y comprensión, por animarme a superar nuevos retos y enseñarme a nunca conformarme.

A mis hermanos Russvelth Adrian y Antony Ariel, por su apoyo incondicional durante esta etapa.

A mi otra madre, María Tránsito. Mi lugar seguro, gracias por tu amor incondicional.

A mis adoradas mascotas, a las que “abandonaba” los fines de semana por ir tras este objetivo.

¡Lo logramos!



Agradecimientos

A la Universidad Particular Internacional SEK, por abrirme sus puertas para mi formación de cuarto nivel.

A los docentes de la facultad de Ciencias de la Salud, por transmitirme sus conocimientos y ayudarme durante mi formación académica.

A mis tutores Dámaris Intriago y Simón Guerrero, por toda su paciencia y comprensión. Gracias por su gran aporte para el desarrollo de este trabajo. Sin ustedes esto no hubiera sido posible.

A mis hermanos Russvelth Adrian y Antony Ariel, por su paciencia al irme a dejar todos los sábados al campus, sacrificando sus escasas horas de descanso.

A mis dos madres, por su ayuda durante el período académico, Carmita por cuidar a mis mascotas y María Tránsito por acogerme los fines de semana.

A mi padre, por su apoyo. Gracias por la fortaleza que me transmites y por enseñarme que con esfuerzo todo es posible.

“Vive la vida como si nadie mirase y exprésate como si todo el mundo escuchase”.
Nelson Mandela

Artículo de tesis

Nanovehiculización funcional de acetogeninas para un eventual tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer de mama: una revisión sistemática.

Evelin Laminia¹, Dámaris P. Intriago-Baldeón (Tutora)^{1,2*} y Simón Guerrero (Tutor)^{3,4*}

¹ Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK; evelin.laminia@uisek.edu.ec; damaris.intriago@uisek.edu.ec.

² Grupo de Investigación en Biomedicina Experimental y Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK; damaris.intriago@uisek.edu.ec.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Atacama, Chile. simon.guerrero@uda.cl.

⁴ Instituto de Investigación Interdisciplinar en Ciencias Biomédicas, Universidad SEK Chile; simon.guerrero@zonavirtual.uisek.cl.

*Autores de Correspondencia: damaris.intriago@uisek.edu.ec; simon.guerrero@uda.cl.

Resumen: El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta a las glándulas mamarias. Actualmente, existe una variedad de tratamientos contra esta enfermedad. Sin embargo, los efectos secundarios adversos asociados a los tratamientos convencionales han incentivado la búsqueda de nuevas terapias. En este contexto, las acetogeninas, metabolitos secundarios de origen vegetal encontrados en plantas de las familias Annonaceae, Vitaceae y Lauraceae, poseen interesantes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas, convirtiéndolas en un tratamiento prometedor contra el cáncer de mama. Sin embargo, estos metabolitos aún resultan poco biodisponibles debido a su elevada hidrofobicidad y/o su baja estabilidad temporal. No obstante, en las últimas décadas, la nanotecnología ha aportado importantes conocimientos a las áreas farmacéutica y biomédica, permitiendo optimizar el transporte (nanovehiculización) de biomoléculas con potencial bioactividad, pero baja biodisponibilidad. Por lo tanto, el objetivo principal de esta revisión sistemática fue evaluar las estrategias de nanovehiculización disponibles que podrían ser empleadas para mejorar la biodisponibilidad de las acetogeninas, mediante una revisión sistemática de literatura científica utilizando la metodología PRISMA, con el fin de proponer una posible administración más eficaz de estos metabolitos contra el cáncer de mama. Los nanomateriales empleados en los estudios seleccionados (nanopartículas, nanopartículas de plata y nanodiamantes) mejoraron notablemente la eficacia del tratamiento con acetogeninas, tanto en los ensayos *in vitro* e *in vivo*, lo cual demuestra que la nanovehiculización mejora la distribución y entrega selectiva de acetogeninas para el tratamiento del cáncer de mama y disminuye sus efectos adversos. Sin embargo, aún se requiere llevar a cabo estudios adicionales que evalúen nuevos nanomateriales. Los resultados de este estudio podrían promover el desarrollo de nuevas investigaciones a nivel *in vitro* que validen las estrategias de nanovehiculización de acetogeninas encontradas e identifiquen nuevas propuestas de nanovehiculización de acetogeninas aún no evaluadas.

Palabras clave: cáncer de mama, acetogenina, nanomateriales, nanovehiculización, entrega selectiva.

Abstract: Breast cancer is a malignant neoplasm that affects the mammary glands. Currently, there are a variety of treatments for this disease. However, the adverse side effects associated with conventional treatments have prompted the search for new therapies. In this context, acetogenins, vegetable secondary metabolites found in plants of the Annonaceae, Vitaceae and Lauraceae families, offer interesting anti-inflammatory, antioxidant and anticarcinogenic properties, making them a promising treatment for breast cancer. However, these metabolites are still poorly bioavailable due to their high hydrophobicity and/or low temporal stability. Nevertheless, in the last decades, nanotechnology has brought key knowledge to the pharmaceutical and biomedical areas allowing the generation of potential alternatives for the transport (nanovehiculization) of biomolecules with potential bioactivity but low bioavailability. Therefore, the main objective of this systematic review was to evaluate the available nanovehiculization strategies that could be employed to improve the bioavailability of acetogenins, through a systematic review of scientific literature using PRISMA methodology, in order to propose a possible more effective delivery of these metabolites against breast cancer. The nanomaterials used in the selected studies (nanoparticles, silver nanoparticles and nanodiamonds) significantly improved the efficacy of acetogenin treatment in both *in vitro* and *in vivo* assays, demonstrating that nanovehiculization improves the distribution and selective delivery of acetogenins for breast cancer treatment and decreases their adverse effects. However, further studies evaluating

new nanomaterials are still needed. The results of this study could promote the development of new *in vitro* studies that could validate the acetogenin nanovehiculization strategies that were found and identify new approaches to acetogenin nanovehiculization which have not yet been evaluated.

Keywords: breast cancer, acetogenin, nanomaterials, nanocarrier, selective delivery.

1. Introducción.

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que se origina en las células del tejido mamario, debido a la proliferación descontrolada de células con alteraciones genéticas que forman tumores malignos en las glándulas mamarias (Vega, 2024). Esta patología posee la mayor incidencia y mortalidad en la población femenina a nivel mundial (Pandurangi et al., 2022). En Ecuador, según estadísticas de la base de datos GLOBOCAN para el año 2022, el cáncer de mama tuvo una incidencia de 3903 nuevos casos, representando el 23% del total de casos de cáncer diagnosticados en ese año en el país (GLOBOCAN, 2022). El diagnóstico temprano y los avances en el desarrollo de nuevos tratamientos han mejorado significativamente las tasas de supervivencia y calidad de vida de quienes enfrentan esta enfermedad (Smolarz et al., 2022).

Existen varios factores de riesgo que favorecen el desarrollo del cáncer de mama como la edad avanzada, los antecedentes familiares de esta enfermedad, los factores reproductivos como el uso de anticonceptivos hormonales y los niveles elevados de estrógeno, el estilo de vida como la falta de ejercicio físico, el consumo de una dieta rica en grasas, el alto consumo de alcohol, y la exposición a radiaciones ionizantes a una edad temprana (Elmore, 2007; Smolarz et al., 2022; Zuo et al., 2022). Adicionalmente, existen otros factores que influyen en el comportamiento clínico y respuesta al tratamiento en el contexto de esta enfermedad como la heterogeneidad molecular de los tumores malignos de mama, las alteraciones genómicas inherentes a ellos, los cambios en la expresión genética y la influencia del microambiente tumoral (TME). Por lo tanto, los tumores malignos de mama han sido clasificados en cinco subtipos moleculares: subtipo luminal A, subtipo luminal B, subtipo enriquecido con HER2, subtipo basal y subtipo bajo en claudina; cada uno de estos subtipos presenta características biológicas y clínicas únicas. En este sentido, los tumores luminales A son positivos para los receptores hormonales de estrógeno (ER) y progesterona (PR) y tienen una alta expresión de genes luminales (por ejemplo, ESR1, GATA3, XBP1 y FOXA1); además, exhiben una respuesta más favorable a los tratamientos y una mayor tasa de supervivencia libre de recaídas, en comparación con todos los demás subtipos de cáncer de mama. Por otro lado, los tumores luminales B son positivos para ER pero tienen una menor expresión de genes luminales y una mayor expresión de genes de proliferación. En contraste, los tumores del subtipo enriquecido con HER2 se caracterizan por la sobreexpresión o amplificación del gen *ERBB2* que codifica para el receptor HER2; estos tumores exhiben una expresión intermedia de genes luminales y representan entre el 15% y el 20% de los casos de cáncer de mama. Adicionalmente, los tumores de tipo basal son altamente proliferativos y exhiben una alta expresión de citoqueratinas basales y la proteína EGFR junto con una baja expresión de genes de la firma luminal A. Finalmente, los tumores del subtipo bajo en claudina exhiben una baja expresión de genes de proliferación y de genes de diferenciación luminal (Nolan et al., 2023).

Actualmente, el manejo clínico del cáncer de mama implica la administración de diferentes tratamientos que comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales y terapias dirigidas, con el fin de obtener la máxima eficacia terapéutica que reduzca la probabilidad de recurrencia junto con la menor cantidad de efectos secundarios adversos, lo cual garantiza una buena calidad de vida para los pacientes (Fisusi & Akala, 2019; Huang et al., 2020; Vasan et al., 2019). A continuación, en la **Tabla 1**, se describen las ventajas y desventajas de los tratamientos actuales contra el cáncer de mama.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los tratamientos empleados contra el cáncer de mama.

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Quimioterapia	En casos de cáncer de mama en etapa avanzada o agresivo, la quimioterapia se puede usar después de la cirugía o en combinación con otros tratamientos, como la radioterapia, para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar las tasas de supervivencia (Sheng, 2023).	La quimioterapia puede ocasionar efectos secundarios adversos en los pacientes como náuseas, vómitos, pérdida de cabello, fatiga, disminución de la función inmunológica y un aumento en el riesgo de contraer infecciones, entre otros (Sheng, 2023).

Terapia endocrina	La terapia endocrina mejora la terapia local definitiva (mediante cirugía, radioterapia o una combinación de ambas); además, disminuye la probabilidad de recurrencia del cáncer (Maughan et al., 2010).	La terapia endocrina no es eficaz contra los cánceres que carecen de receptores hormonales. Además, existe el riesgo de desarrollar osteoporosis y el aumento de peso (Maughan et al., 2010).
Terapias dirigidas	Las terapias dirigidas están diseñadas para atacar células cancerosas específicas que tienen características moleculares distintivas, lo que puede ayudar a reducir el daño a las células sanas (Labib & Kelley, 2021).	La heterogeneidad tumoral y el desarrollo de resistencia a estas terapias puede disminuir su eficacia (Rodríguez et al., 2021).

Debido a las limitaciones inherentes de estos tratamientos que emplean medicamentos citotóxicos, se requiere buscar alternativas similares de origen natural, basadas en la administración de metabolitos secundarios de origen vegetal, muchos de los cuales han sido empleados para el tratamiento de diferentes enfermedades, incluyendo el cáncer. Entre los metabolitos secundarios que han sido empleados para el tratamiento del cáncer, se destacan las acetogeninas (ACG), las cuales son moléculas que están presentes principalmente en la familia de plantas Annonaceae, la cual está ampliamente distribuida en varias regiones del mundo (Jacobo-Herrera et al., 2019). También, las ACG se encuentran en las familias Vitaceae y Lauraceae (Neske et al., 2020). Las ACG son una clase única de metabolitos secundarios C35/C37 derivados de ácidos grasos de cadena larga (C32/C34) en la ruta de los policétidos. Generalmente, se caracterizan por presentar una combinación de ácidos grasos con una unidad de 2-propanol en C-2 que forma una γ -lactona α , β -insaturada sustituida con metilo (Alali et al., 1999). Se ha documentado que las ACG tienen potencial anticancerígeno, ya que constituyen inhibidores del Complejo I de la cadena respiratoria de las células tumorales malignas; además, inducen la muerte celular, la apoptosis y la autofagia (Jacobo-Herrera et al., 2019). En este contexto, la guanábana (*Annona muricata*) es una especie de planta que contiene concentraciones de ACG mayores a otras plantas de la familia Annonaceae; varios estudios respaldan sus efectos anticancerígenos, incluyendo la inducción de la apoptosis por la pérdida de metaloproteinasas de la matriz (MMP), la activación de caspasas, el bloqueo de las vías de señalización PI3K-AKT, Ras/MAPK y JAK/STAT, lo cual disminuye la viabilidad celular, y la inhibición de la expresión de TNF- α e IL-1 mediada por NF- κ B para controlar la inflamación (Alshaeri et al., 2020; Rady et al., 2018). A pesar de su potencial antitumoral, una de las limitaciones asociadas al uso empírico de las ACG como tratamiento contra el cáncer es su potencial toxicidad al ser administradas de forma arbitraria. Por lo tanto, se podría reducir la toxicidad asociada a las ACG mediante la implementación de estrategias de vehiculización farmacéutica por medio del uso de nanomateriales (Cheng et al., 2021).

En la **Figura 1**, se observan las diferentes estructuras químicas que poseen las acetogeninas.

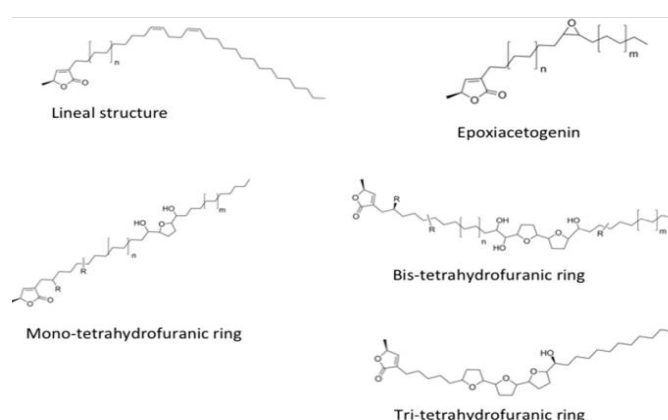


Figura 1. Tipos de estructuras químicas de las acetogeninas: lineal, epoxica, monotetrahidrofurano (THF), bis-THF y tris-THF. **Imagen obtenida de Jacobo-Herrera et al. (2019).**

Los nanomateriales son materiales en el rango nanométrico de 1 a 100 nm que poseen propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas únicas (Cheng et al., 2021). En los últimos años, las nanopartículas han adquirido relevancia en diversos estudios asociados a aplicaciones biomédicas, ya sea como agentes de contraste para la obtención de imágenes del cáncer y/o como portadores de fármacos para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer (Mu et al., 2017). A medida que el tamaño de los materiales se reduce a nanoescala, surgen muchas propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas únicas, lo que hace que los nanomateriales se diferencien de las macromoléculas tradicionales. Los nanomateriales típicos poseen varias características comunes como una alta relación superficie-volumen, conductividad eléctrica mejorada, comportamiento superparamagnético, desplazamiento espectral de absorción óptica y propiedades de fluorescencia únicas. En el campo médico, los nanomateriales se pueden aplicar en el diagnóstico temprano al ser empleados como agentes de contraste y en el transporte de medicamentos de liberación controlada (Cheng et al., 2021). A continuación, se describen diversos tipos de nanomateriales propuestos para su potencial uso en la distribución de fármacos.

- Las **nanopartículas poliméricas (PNP)** se definen como macromoléculas coloidales con un tamaño submicrónico de 10 a 1000 nm (Cheng et al., 2021). Como transportadores de medicamentos, los PNP podrían transportar medicamentos químicos y lograr una liberación sostenida en sitios cancerosos específicos (Masood, 2016). En estos nanomateriales, los medicamentos pueden encapsularse o adherirse a la superficie de éstas, formando así una nanocápsula o una nanoesfera (Cheng et al., 2021).
- Los **liposomas** fueron descubiertos en 1961 por el científico británico Alec Bangham y sus colaboradores, en los laboratorios de la Universidad de Cambridge. Se consideraron el primer nanosistema microscópico cerrado de bicapa de fosfolípidos (Allen & Cullis, 2013). Estos sistemas de administración de fármacos han desempeñado un papel crucial en la formulación de nuevos medicamentos más potentes para mejorar el tratamiento de enfermedades, reduciendo la toxicidad y aumentando la acumulación del fármaco en el sitio objetivo (Samad et al., 2007). Los liposomas son vesículas esféricas compuestas principalmente de fosfolípidos unilaminares o multilaminares, con tamaños que oscilan entre 20 nm y poco más de 1 μ m (Samad et al., 2007; Torchilin, 2005). Un liposoma generalmente tiene un núcleo hidrófilo y una bicapa de fosfolípidos hidrófobos. Este tipo de estructura permite el encapsulamiento de fármacos tanto hidrófilos como lipofílicos, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del fármaco (Ortega-Galindo et al., 2023).
- Las **nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)** son nanoportadores coloidales con tamaños que varían de 1 a 100 nm. Debido a sus estrictos límites de tamaño, las SLN se denominan nanomateriales de “dimensión cero”, diferenciándose de otros nanomateriales más grandes en al menos una dimensión en la nanoescala (Cheng et al., 2021). Los componentes lipídicos de los SLN son sólidos a la temperatura corporal, lo que les proporciona mejor estabilidad y liberación prolongada en comparación con los liposomas. Sin embargo, presentan limitaciones como la tendencia a la gelificación impredecible y bajas tasas de incorporación inherentes debido a su estructura cristalina (Das & Chaudhury, 2011).
- Los **portadores de lípidos nanoestructurados (NLC)** se han desarrollado en las últimas dos décadas como una generación mejorada de liposomas y SLN (Cheng et al., 2021). Los NLC son un sistema portador de fármacos de segunda generación con una matriz sólida a temperatura ambiente que han sido diseñados como un sistema que consta de una matriz central cargada con lípidos sólidos y líquidos, diseño que mejora la estabilidad y la capacidad de carga, manteniendo la función de protección intrínseca, la biocompatibilidad y la no inmunogenicidad. Los NLC se pueden administrar mediante múltiples vías: oral, parenteral, inhalatoria y ocular (Iqbal et al., 2012).
- Las **nanoemulsiones (NE)** son emulsiones de tamaño nanométrico que se fabrican para mejorar la entrega de ingredientes farmacéuticos activos. Se trata de sistemas isotrópicos termodinámicamente estables, en los que dos líquidos inmiscibles se mezclan para formar una sola fase mediante un agente emulsionante, como tensioactivos y cotensioactivos (Jaiswal et al., 2015). El tamaño de las nanoemulsiones varía entre 10 y 1000 nm. Estos nanoportadores de fármacos suelen ser esferas sólidas con superficie amorfa y lipófila, exhibiendo carga negativa (Cheng et al., 2021).
- Los **dendrimeros** son un tipo de macromoléculas únicas con una arquitectura definida hiperramificada (Cheng et al., 2021). La característica más evidente de los dendrimeros es su superficie altamente ramificada y fácilmente modificable. El tamaño de estos polímeros dendrimeros varía principalmente de 1 a 10 nm, aunque se ha reportado algunos dendrimeros de mayor tamaño pudiendo alcanzar diámetros de 14 a 15 nm (Baker, 2009). Los dendrimeros presentan características únicas sobre otros nanomateriales como un peso molecular definido, ramas ajustables versátiles, índice de polidispersidad estrecho, solubilidad y biodisponibilidad superiores para fármacos hidrofóbicos (Cheng et al., 2021).

- Los **nanomateriales a base de grafeno** se pueden clasificar en varios tipos según su composición, estructura y propiedades en grafeno monocapa, grafeno multicapa, óxido de grafeno (GO) y óxido de grafeno reducido (rGO) (Liu et al., 2018). Debido a sus propiedades fisicoquímicas y ópticas únicas, como una superficie extremadamente grande, grupos activos modificables y gran biocompatibilidad y un fuerte efecto fototérmico, estos nanomateriales pueden actuar como portadores sintonizables o como agentes activos para la administración de quimioterapia avanzada y terapia contra el cáncer (Liu et al., 2018).
- Las **nanopartículas metálicas** se han estudiado ampliamente en bioimagen y administración de fármacos debido a sus características ópticas, magnéticas y fototérmicas distintivas. Los materiales metálicos se pueden utilizar de muchas formas en combinación con vehículos versátiles como NP, liposomas, dendrímeros o nanomateriales de carbono (CNM) (Cheng et al., 2021).

En la **Figura 2**, se describen las distintas opciones de nanomateriales que han sido empleados en diversos estudios que buscaban nuevas alternativas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

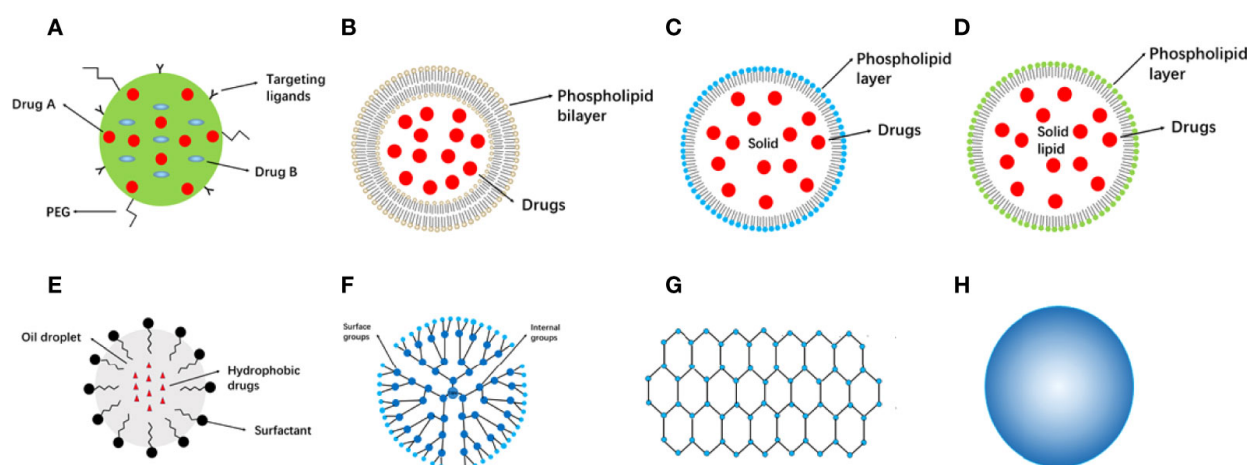


Figura 2. Categorías de nanomateriales aplicados en el tratamiento del cáncer: **A.** Nanopartículas. **B.** Liposomas. **C.** Nanopartículas lipídicas sólidas. **D.** Portadores de lípidos nanoestructurados. **E.** Nanoemulsiones. **F.** Dendrímeros. **G.** Grafeno. **H.** Nanopartículas metálicas (PEG: polietilenglicol). **Imagen obtenida de Zhu et al. (2022).**

Dado a las limitaciones inherentes asociadas con la administración a nivel terapéutico de las ACG, la implementación de nanomateriales podría mejorar su vehiculización y disminuir su toxicidad. En este sentido, los nanomateriales permitirían el transporte selectivo de ACG al sitio de acción, consiguiendo la dosis requerida del fármaco en la zona de interés, lo cual reduciría la probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios no deseados en los pacientes al minimizar el impacto de estas moléculas en otros tejidos del organismo (Liu et al., 2018; Wilczewska et al., 2012). En consecuencia, este hecho abriría la posibilidad de desarrollar un nuevo tratamiento citotóxico contra el cáncer de mama en el futuro que ofrezca una eficacia comparable a las terapias actuales junto con un mejor perfil de seguridad. Dentro de este contexto, a pesar de que en la literatura científica se ha reportado información sobre el uso de nanomateriales para mejorar la administración y eficacia de fármacos y biomoléculas activas de origen natural, no se encontraron revisiones sistemáticas que hayan identificado estrategias de nanovehiculización específicas que podrían ser aplicadas a las ACG para mejorar sus efectos terapéuticos, abriendo así un nicho de investigación que permita complementar ambos campos de estudio.

Por lo tanto, el **objetivo general** de esta investigación fue evaluar las estrategias de nanovehiculización disponibles que podrían ser empleadas para las ACG, mediante una revisión sistemática de literatura científica, con el fin de proponer una posible administración más eficaz de estos metabolitos contra el cáncer de mama. Los **objetivos específicos** de esta investigación fueron identificar el nanomaterial más eficiente para la nanovehiculización de ACG en el tratamiento del cáncer de mama; establecer el impacto que tiene el nanomaterial seleccionado para la nanovehiculización en la eficacia del tratamiento contra el cáncer de mama; y proponer una potencial estrategia de nanovehiculización de ACG que podría promover una alta eficacia terapéutica con mínimos efectos adversos. Los resultados de esta revisión sistemática podrían constituir una línea base de información que contribuya al diseño y

ejecución de estudios a nivel *in vitro* que validen las propuestas de nanovehiculización para ACG que fueron encontradas y que abran una oportunidad al desarrollo de nuevas propuestas de nanovehiculización de ACG aún no exploradas. Finalmente, la **hipótesis de investigación** fue: la nanovehiculización mejora la distribución y entrega selectiva de ACG para el tratamiento del cáncer de mama y disminuye sus efectos adversos.

2. Materiales y Métodos.

Este estudio es una revisión sistemática que fue realizada aplicando los lineamientos PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que constituyen una herramienta para presentar la información encontrada en la literatura científica en base a una pregunta de investigación de forma coherente y ordenada (Page et al., 2021).

2.1 Delimitación de la pregunta de investigación, criterios de inclusión y exclusión.

Durante esta investigación, se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios realizados a nivel mundial acerca de la nanovehiculización de ACG para el tratamiento del cáncer de mama, con el fin de responder a la pregunta de investigación planteada: **¿Podría la nanovehiculización de acetogeninas mejorar la distribución y entrega selectiva de estos agentes quimioterapéuticos naturales en el tratamiento del cáncer de mama?**

Para realizar esta búsqueda, se tomaron en consideración aquellos estudios primarios que abordaron la nanovehiculización de ACG para el tratamiento del cáncer de mama, los cuales fueron publicados en idioma inglés desde el año 2010 al año 2023. Por otro lado, con respecto a los criterios de exclusión, no se tomaron en cuenta revisiones sistemáticas, meta-análisis, revisiones de literatura, cartas al editor y actas de conferencia que hayan sido publicadas durante el periodo de tiempo analizado.

2.2 Fuentes de información y estrategias de búsqueda.

Se ejecutó la búsqueda de información utilizando bases de datos que proporcionan información científica de calidad, como Google Scholar y PubMed. La búsqueda de información se realizó utilizando las palabras clave *acetogenins*, *breast cancer* y *nanomaterials*; como filtro condicionante, se empleó el comando *AND* entre los conceptos. Por lo cual, el algoritmo que se empleó durante la búsqueda fue “*acetogenins AND breast-cancer AND nanomaterials*”; además, se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión descritos en la sección anterior.

2.3 Proceso de selección de estudios.

Para llevar a cabo este proceso, se utilizó el software de inteligencia artificial Rayyan que permite importar, filtrar y clasificar los estudios encontrados (Ouzzani et al., 2016). Primero, luego de realizar la búsqueda de estudios en ambas bases de datos utilizando el algoritmo planteado, se eliminaron los registros duplicados. Después, se realizó un tamizaje inicial de los estudios en base a la información contenida en sus títulos y abstracts, tomando en cuenta la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se realizó un segundo tamizaje de estudios mediante la revisión de sus textos completos y tomando en cuenta la pregunta de investigación. Finalmente, se excluyeron aquellos estudios que no tenían relación con la pregunta de investigación, con el objetivo de obtener los artículos científicos que fueron analizados en este estudio.

2.4 Proceso de extracción de los datos.

Los datos que se obtuvieron a partir de los artículos científicos que fueron incluidos en esta revisión sistemática fueron los efectos benéficos y/o adversos de las ACG sobre líneas celulares humanas y murinas de cáncer de mama y modelos animales murinos (ratas y ratones), las dosis de ACG que fueron administradas, las vías de administración que fueron empleadas, el tipo de nanovehiculización que fue utilizado para administrar las ACG y las consecuencias asociadas a la nanovehiculización de ACG en el tratamiento del cáncer de mama.

2.5 Método de síntesis.

Para sintetizar la información extraída de los artículos científicos incluidos, se estandarizaron los resultados reportados en cada estudio; esto significa que los resultados de los artículos fueron agrupados de acuerdo al tipo de estudio (*in vitro* o *in vivo*), con el fin de comparar y contrastar los datos obtenidos. La información obtenida se organizó de manera sistemática empleando tablas para facilitar su síntesis y comprensión.

2.6 Riesgos del estudio.

Durante la elaboración de esta revisión sistemática, se presentaron algunos riesgos; por ejemplo, la no disponibilidad de la versión completa de artículos científicos incluidos. Este inconveniente fue superado obteniendo la versión completa de estos artículos a través de una suscripción a la plataforma ScienceDirect (Elsevier). Otro riesgo asociado a esta revisión fue la baja calidad de los artículos seleccionados; esto se contrarrestó revisando el número de citas obtenidas y el cuartil al cual pertenecen las revistas científicas donde los estudios fueron publicados. Adicionalmente, para disminuir el riesgo de sesgos, se aplicó la literalidad; es decir, la interpretación de la información tal como está presentada en los artículos incluidos, sin hacer suposiciones ni interpretaciones subjetivas. Además, se evaluó la validez interna de los artículos incluidos en esta revisión; esto se refiere a que los resultados plasmados en los estudios seleccionados debían ser consecuencia de la relación causa – efecto existente entre las variables investigadas.

2.7 Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.

Para la evaluación de la calidad de esta revisión sistemática, se tomó en consideración lo expresado por Molero Jurado et al. (2021), quienes establecieron que la calidad de una revisión sistemática depende de dos elementos; uno de ellos es la selectividad individual de las investigaciones a ser estudiadas, en virtud que, si los artículos incluidos son de calidad académica y práctica, el análisis de los mismos también lo será. El segundo elemento es la asertividad en la interpretación que se realice a los artículos incluidos, con la finalidad de brindar información relevante y veraz a la comunidad científica. En consecuencia, para garantizar la calidad de esta revisión sistemática, se ejecutó la metodología establecida por la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

3. Resultados.

En esta sección, se sintetizaron los hallazgos más relevantes que fueron obtenidos a partir de los estudios seleccionados. Los datos más relevantes que se extrajeron de cada artículo fueron anotados y analizados para establecer cómo el uso de nanomateriales en aplicaciones farmacéuticas, tanto transporte y entrega farmacéutica, influye en los resultados del posible tratamiento del cáncer de mama utilizando ACG.

Sección 1: Evaluación de la evidencia científica.

Caracterización y categorización de los estudios científicos.

En la **Figura 3**, se observan los resultados de la búsqueda bibliográfica que fue realizada aplicando la metodología PRISMA (Page et al., 2021). Por otro lado, en la **Tabla 2**, se observan los datos más relevantes de los artículos científicos seleccionados mediante esta revisión sistemática. A los tres artículos científicos seleccionados, se les asignó un código que consistió en la abreviatura de acetogenina “ACG” y números del 01 al 03, que fueron asignados sin ningún orden en particular.

Los tres artículos científicos seleccionados se enfocan en el uso de ACG en el tratamiento del cáncer de mama, utilizando nanomateriales para la nanovehiculización de este metabolito secundario, con el fin de mejorar su efecto terapéutico. El estudio más antiguo fue publicado en el año 2021, mientras que los otros dos estudios fueron publicados en el año 2022. Los tres artículos seleccionados fueron publicados en revistas de cuartil 1 (Q1) y cuartil 2 (Q2), según lo mencionado en el ranking Scimago Journal & Country Rank.

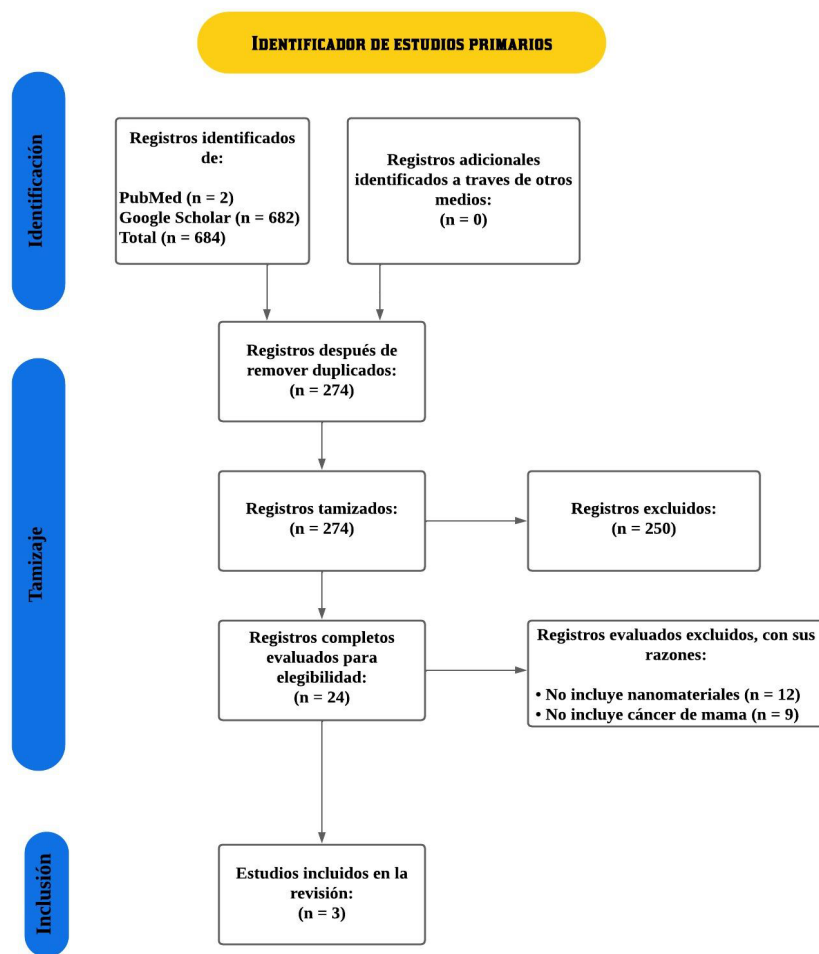


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA que describe el proceso de selección de estudios relacionados con la pregunta de investigación.

Tabla 2. Descripción de los 3 artículos científicos seleccionados utilizando la metodología PRISMA.

Código	Título	Revista	Año	Q	Nº Citas	Tipo de estudio
ACG01	<i>Photothermal combined with intratumoral injection of annonaceous acetogenin nanoparticles for breast cancer therapy</i> (Zuo et al., 2022).	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	2022	Q2	2	Ensayos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
ACG02	<i>Silver Nanoparticles from Annona muricata Peel and Leaf Extracts as a Potential Potent, Biocompatible and Low Cost Antitumor Tool</i> (González-Pedroza et al., 2021).	Nanomaterials (Basel).	2021	Q1	13	Ensayos <i>in vitro</i>
ACG03	<i>Increasing the effect of annonacin using nanodiamonds to inhibit breast cancer cells growth in rats (Rattus norvegicus)-Induced breast cancer</i> (Dewi et al., 2022).	Heliyon	2022	Q1	1	Ensayos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>

Sección 2: Nanovehiculización de acetogeninas para el tratamiento del cáncer de mama.

Tipos de nanomateriales utilizados para el transporte de acetogeninas.

En el estudio realizado por Zuo et al. (2022), se utilizaron nanopartículas (NPs) con ACG y NPs de polidopamina (PDA) con polietilenglicol (PEG) (NPs con PDA-PEG). En la **Figura 4**, se observan los tamaños de partícula promedio de las NPs con PDA y las NPs con PDA-PEG, los cuales fueron de 64.42 nm y 70.96 nm, respectivamente.

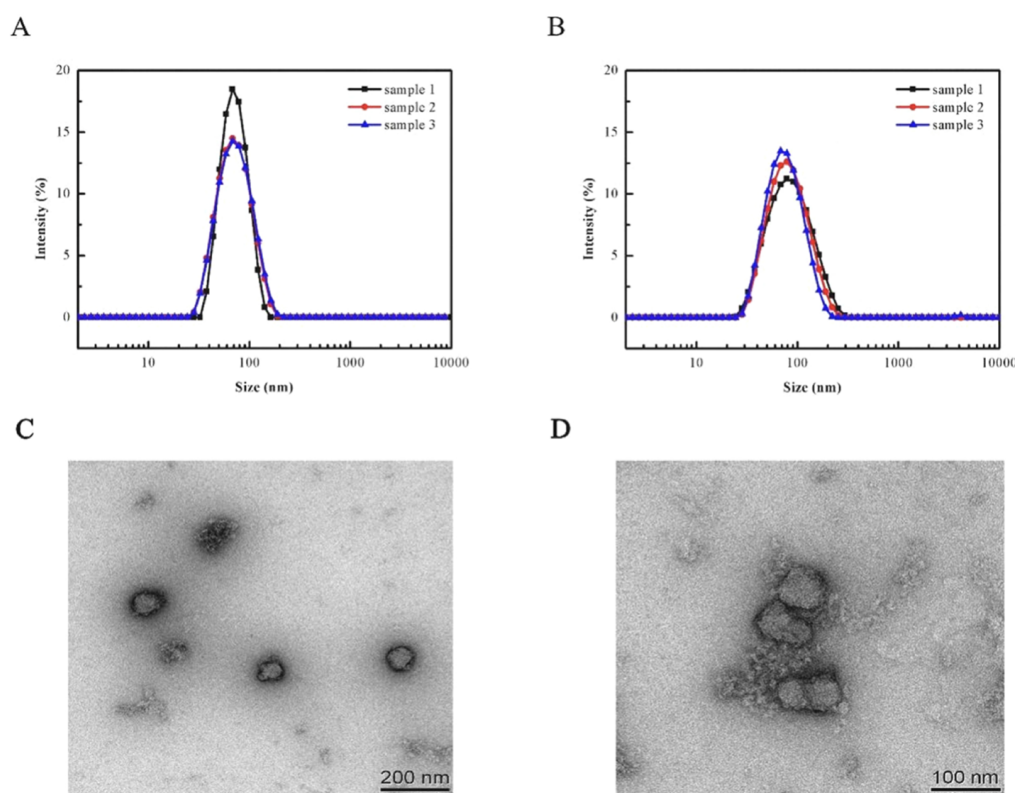


Figura 4. Distribución del tamaño de la Dispersión de Luz Dinámica (DLS) de: **A.** NPs con PDA; **B.** NPs con PDA-PEG. Imágenes de microscopio electrónico de transmisión de: **C.** NPs con PDA y **D.** NPs con PDA-PEG. Imagen obtenida de Zuo et al. (2022).

Por otro lado, en el estudio realizado por González-Pedroza et al. (2021), se emplearon nanopartículas de plata (AgNPs) con extracto de hojas (AgNPs-LE) y extracto de cáscara de fruto (AgNPs-PE) de *Annona muricata*. La síntesis de AgNPs se puede realizar mediante métodos físicos, químicos y biológicos (González-Pedroza et al., 2021). Los autores biosintetizaron las AgNPs para generar NPs utilizando reductores más biodisponibles. La biosíntesis se realizó a temperatura ambiente y se utilizó una concentración muy baja de la sal precursora (nitrato de plata) (González-Pedroza et al., 2021). En la **Figura 5**, se observa la caracterización de las AgNPs-PE y AgNPs-LE.

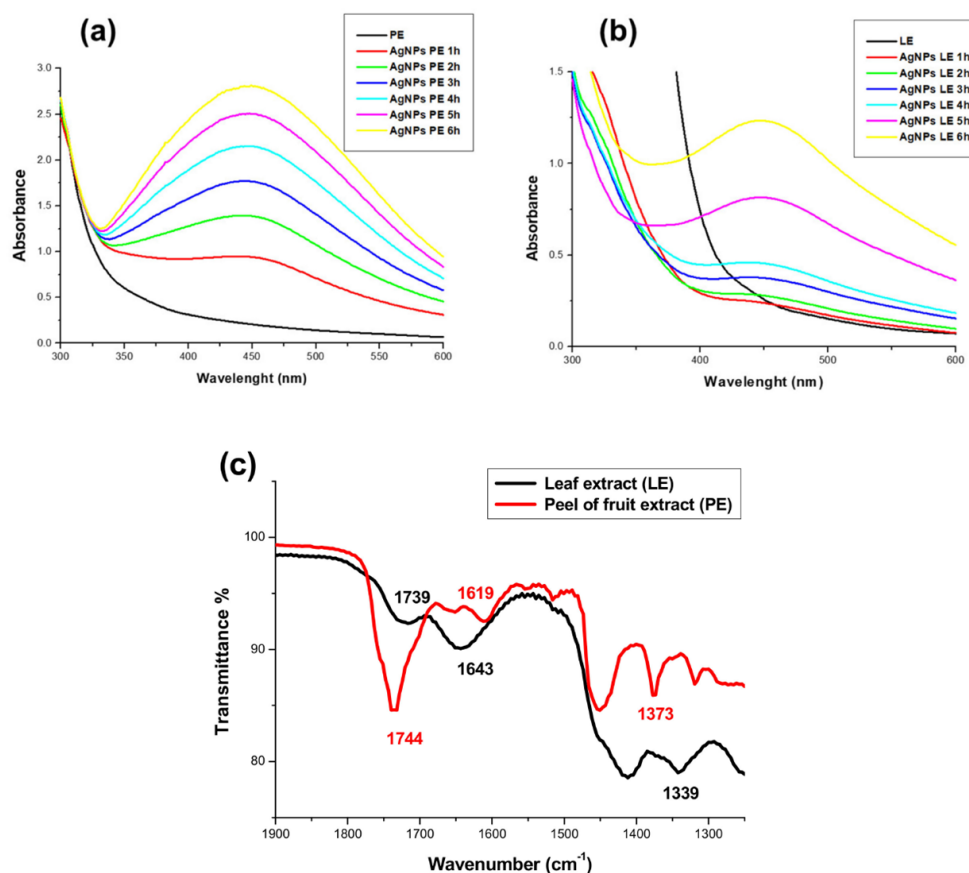


Figura 5. Caracterización de AgNPs-PE y AgNPs-LE: **a.** espectros UV-Vis de AgNPs-PE y **b.** AgNPs-LE a diferentes tiempos de reacción; **c.** Espectro FTIR de extractos de hojas (LE) y extracto de cáscara de fruto (PE) de *Annona muricata*. Imagen obtenida de González-Pedroza et al. (2021).

Finalmente, Dewi et al. (2022) emplearon nanodiamantes conjugados con annonacina (ACG producida por los miembros de la familia Annonaceae), los cuales forman un complejo annonacina-nanodiamante. El diámetro de un nanodiamante generalmente varía de 2 a 100 nm. Los nanodiamantes se usan como portadores para administrar medicamentos a células diana específicas de forma segura y efectiva, producen una respuesta robusta y no son reconocidos por el sistema inmunológico (Dewi et al., 2022). En la **Figura 6**, se observan los resultados de la conjugación del complejo annonacina-nanodiamante.

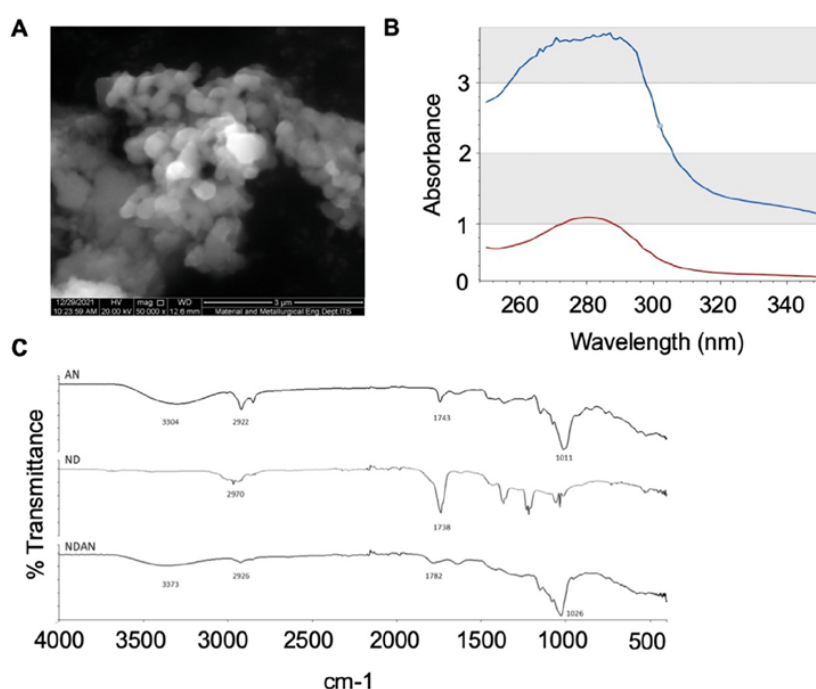


Figura 6. A. Imágenes del complejo annonacina-nanodiamante mediante microscopio electrónico de barrido (SEM) (aumento 40.000x). B. Espectroscopia ultravioleta-visible de annonacina antes y después de la adsorción. C. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier de annonacina, nanodiamante y annonacina-nanodiamante. Imagen obtenida de Dewi et al. (2022).

Sección 3: Impacto de la nanovehiculización de acetogeninas en el tratamiento del cáncer de mama.

Los efectos de la nanovehiculización de acetogeninas en el tratamiento del cáncer de mama.

Los tres artículos incluidos en esta revisión sistemática analizaron estrategias para la administración de ACG utilizando nanomateriales para mejorar su eficacia terapéutica. En los tres estudios, se realizaron ensayos a nivel *in vitro*, mientras que en dos de los estudios (ACG02 y ACG03) se realizaron ensayos a nivel *in vivo*. En la **Tabla 3** y **Tabla 4**, se describen los resultados de los ensayos realizados a nivel *in vitro* e *in vivo*, respectivamente.

En el estudio realizado por Zuo et al. (2022), se llevaron a cabo ensayos *in vitro* utilizando las líneas celulares murinas 4T1 (cáncer de mama) y B16 (cáncer de piel); sin embargo, para esta revisión, se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en la línea celular murina 4T1. En el estudio realizado por González-Pedroza et al. (2021), se utilizaron líneas celulares de cáncer de mama, colon y melanoma; para esta revisión sistemática, se tomaron en cuenta los resultados obtenidos a partir de las líneas celulares humanas de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-468. En el estudio realizado por Dewi et al. (2022), se llevaron a cabo ensayos *in vitro* utilizando líneas celulares humanas de cáncer de mama MCF-7 y T47D.

Tabla 3. Resumen de los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro*: descripción de métodos, dosis y respuesta.

Código	Líneas celulares	Metodología	Dosis	Respuesta
ACG01	Líneas celulares murinas 4T1.	Se construyó un sistema de administración de fármacos: NPs con ACG y NPs con PDA-PEG que integró la quimioterapia y la terapia fototérmica (irradiación láser NIR (infrarrojo cercano). La citotoxicidad de las NPs con ACG se evaluó mediante ensayos con MTT.	Las células 4T1 se inocularon en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C y 5% de CO ₂ durante 24 horas. Se añadieron a la placa 200 µL de NPs con ACG (0.05 µg/ml), solución de ACG libre, NPs con PDA-PEG, NPs con PDA-PEG+NIR (irradiadas durante 330 s a una potencia de 5 W/cm ² y 808 nm NIR) y NPs de ACG + NPs con PDA-PEG + NIR.	La solución de ACG libre y las NPs con ACG impidieron el crecimiento de la línea celular 4T1. La citotoxicidad fue mayor con las NPs con ACG que con la solución de ACG libre. La PDA sola no tuvo citotoxicidad significativa. La tasa de supervivencia celular asociada al tratamiento con PDA + NIR fue del 48% y de las NPs con ACG fue del 69%. La tasa de supervivencia celular de las ACG combinadas con NPs con PDA-PEG + NIR fue del 1%.
ACG02	Líneas celulares humanas MCF-7 y MDA-MB-468	Se biosintetizaron AgNPs con extracto de hojas (AgNPs-LE) y con extracto de cáscara de fruto (AgNPs-PE) de <i>Annona muricata</i> . Las células se sembraron en placas de 96 pocillos y luego se trataron con AgNPs-PE y AgNPs-LE. Después, se retiró el medio de cultivo y se añadieron 100 µL de MTT (0.2 mg/mL) a cada pocillo y se realizó una incubación por tres horas. Se analizó la placa a una longitud de onda de luz de 570 nm. La concentración inhibitoria 50 (IC ₅₀) se calculó con el programa GraphPad Prism. Se analizaron tanto células no tratadas como controles.	Aproximadamente, 5x10 ³ células se incubaron en placas de 96 pocillos a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO ₂ y se trataron con diferentes concentraciones de AgNPs-PE y AgNPs-LE (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.556 µg/mL) y diferentes concentraciones de extractos PE y LE (2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 750, 500, 250 µg/mL) durante 3 días.	Se demostró que todas las líneas celulares de cáncer fueron más sensibles a las AgNPs biosintetizadas que al extracto, logrando un mejor efecto con concentraciones 99% más bajas. Otro hallazgo de este estudio fue que la cáscara del fruto de <i>Annona muricata</i> tiene un efecto antitumoral más potente que el extracto de hojas. Se obtuvo un resultado similar con AgNPs.

ACG03	Líneas celulares humanas MCF-7 y T47D.	En una placa de 96 pocillos, se sembraron las células MCF-7 y T47D (5000 células por pocillo). Después de 24 horas, se aplicaron diferentes tratamientos a las células. Luego, se añadieron 10 µl de solución de MTT 12 mM a cada pocillo y se realizó una incubación por tres horas. A continuación, se añadió 100 µl de solución STOP. Se midió la absorbancia a una longitud de onda de luz de 570 nm. Para determinar la concentración inhibitoria (IC₅₀), se añadieron diferentes dosis de annonacina libre y annonacina acoplada con nanodiamantes y se realizó una incubación por 48 horas. La migración y la motilidad celular se evaluaron con un ensayo de cicatrización de heridas.	La annonacina se acopló con nanodiamantes y se caracterizó mediante espectrofotómetro UV-Vis, FTIR, SEM y PSA, y se determinó su estabilidad y liberación del fármaco. A las células, se les aplicó diferentes tratamientos: Grupo CTL: células + dimetilsulfóxido (DMSO); Grupo ND: células + nanodiamantes; Grupo AN: células + 12.5 µg/mL de annonacina; Grupo NDAN: células + 12.5 µg/mL de annonacina acoplada con nanodiamantes. Para determinar la IC₅₀, se añadieron a las células annonacina libre y annonacina acoplada con nanodiamantes en varias dosis (0; 0.4; 0.8; 1.5; 3; 6; 12.5; 25; 50; 100; 200) µg/mL.	Veinticuatro horas después del tratamiento, la viabilidad celular del grupo tratado con annonacina acoplada con nanodiamantes fue significativamente menor que la del grupo tratado sólo con annonacina. Después de 48 horas, la viabilidad celular en los grupos AN y NDAN se redujo significativamente en comparación con la del grupo CTL. La migración y la motilidad de las células MCF-7 y T47D en el grupo NDAN fueron significativamente más lentas que las del grupo AN. El incremento de la dosis de annonacina a 75 µg/mL disminuyó el porcentaje de cierre de la herida en relación con la dosis más baja; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el porcentaje de cierre de la herida entre el grupo AN-75 y el grupo NDAN-75.
-------	--	---	--	---

En los ensayos *in vivo*, se utilizaron dos modelos animales murinos. Zuo et al. (2022) utilizaron ratones BALB/c hembras de seis semanas de edad con un peso corporal de aproximadamente 20 gramos. Por otro lado, Dewi et al. (2022) utilizaron ratas (*Rattus norvegicus*) hembras de 4 a 8 semanas de edad y con un peso que oscilaba entre los 250 y 300 gramos. En la **Figura 7**, se observa el esquema de la administración intratumoral de fármacos; esta vía de administración fue utilizada en los ensayos realizados por Zuo et al. (2022).

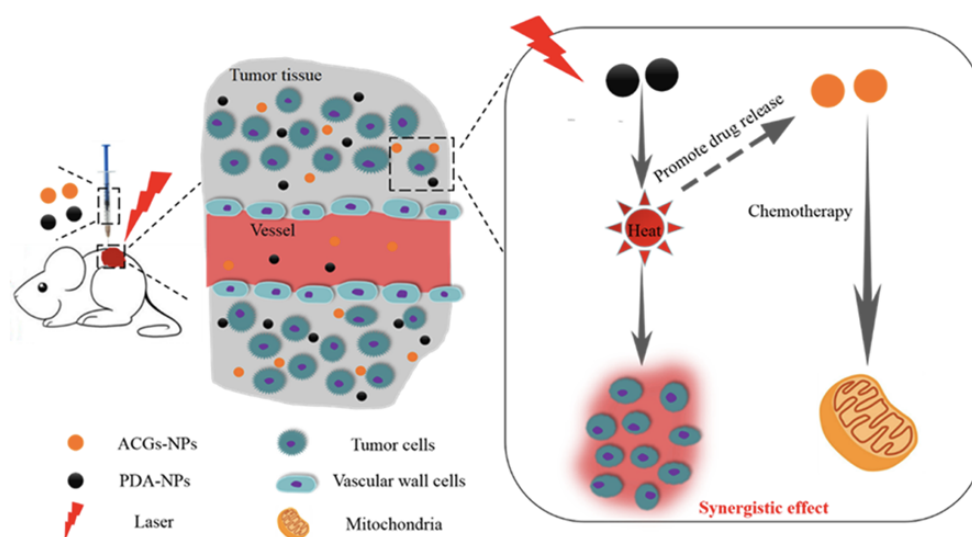


Figura 7. Representación esquemática del sistema de administración intratumoral de fármacos para quimioterapia sinérgica y fototerapia basada en nanopartículas con acetogeninas (ACGs-NPs) y con polidopamina (PDA-NPs). Imagen obtenida de Zuo et al. (2022).

Tabla 4. Resumen de los resultados obtenidos en los ensayos *in vivo*: descripción de métodos, dosis y respuesta.

Código	Modelos animales	Metodología	Dosis	Respuesta
ACG01	Ratones BALB/c (hembras).	Para estudiar la distribución tisular, a los ratones, se les inyectó por vía subcutánea 0.2 mL de células 4T1 a una concentración de 1.0×10^7 células/mL. Cuando el tumor alcanzó los 100 mm ³ , los ratones se dividieron aleatoriamente en tres grupos previo al tratamiento. Para evaluar el efecto antitumoral se seleccionaron ratones con tumores relativamente similares en tamaño y luego se dividieron aleatoriamente en 9 grupos, se aplicó el tratamiento, después se diseccionó y pesó el tumor completo, el hígado y el bazo de cada ratón, para calcular la tasa de supervivencia	Para el estudio de distribución tisular, a los ratones del primer grupo se les inyectó por vía intravenosa 0.2 mL de NPs con ACG marcadas con Dir (1,1'-dioctadecil-3,3,3',3'-tetrametilindotricarboxina yoduro) (0.4 mg/kg), al segundo grupo se les inyectó 0.1 mL de NPs con ACG marcadas con Dir (0.2 mg/kg). Al tercer grupo se le inyectó por vía intratumoral 0.1 mL de NPs de PDA-PEG (7.5 mg/kg) y de NPs de ACG marcadas con Dir (0.2 mg/kg) y se irradió con NIR de 808 nm durante 330 s. Luego de 24 horas se realizó el ensayo de irradiación con fluorescencia. Para investigar el efecto antitumoral se administró: solución salina normal +	Según los estudios de distribución <i>in vivo</i> , el grupo de 0.1 mg/kg de NPs con ACG + NPs con PDA-PEG + NIR tuvo la tasa más alta de inhibición tumoral (82.65%), la cual fue superior a la del grupo de inyección intratumoral de 0.1 mg/kg de NPs con ACG (59.08 %).

		del tumor (TSR), la tasa de índice hepático (LIR) y la tasa de índice esplénico (SIR).	NIR; 7.5 mg/kg de NPs con PDA-PEG; 7.5 mg/kg de NPs con PDA-PEG + NIR; NPs con ACG (0.1; 0.2 y 0.4 mg/kg); ACG (0.1 mg/kg) + NPs con PDA-PEG (7.5 mg/kg) + NIR; solución salina normal (control negativo), inyección de paclitaxel de 8 mg/kg (control positivo). A los grupos que requirieron NIR fueron irradiados con 808 nm durante 330 s.	
ACG03	Ratas (<i>Rattus norvegicus</i>).	Los tumores malignos de mama fueron inducidos en las ratas a través de dos inyecciones intraperitoneales del carcinógeno N-nitroso-N-metilurea (NMU). Cuando se formó el tumor de mama, se inyectaron distintos tratamientos en las ratas por vía intraperitoneal. El tratamiento duró 5 semanas, con una inyección administrada cada 3 días. Para evaluar los efectos de los tratamientos, se realizó tinción inmunohistoquímica para Ki-67 (marcador de proliferación) y caspasa-3 (marcador de apoptosis). También se midió el espesor del epitelio ductal mamario.	En cada grupo de ratas, se inyectaron las sustancias que se detallan a continuación: grupo control normal (CTL) - solución salina tamponada; grupo control negativo (K-) - NMU en solución salina tamponada; grupo de nanodiamantes (ND) - NMU + nanodiamantes; grupo annonacina (AN) - NMU + annonacina; grupo annonacina acoplada a nanodiamantes (NDAN) - NMU + annonacina acoplada a nanodiamantes. La concentración de annonacina (AN) y annonacina acoplada a nanodiamantes para cada inyección fue de 17.5 mg/kg de peso corporal.	El tratamiento con annonacina acoplada a nanodiamantes redujo la expresión del gen <i>PI3KCA</i>, aumentó la expresión de p53, disminuyó los niveles de antígeno de cáncer-15-3 (CA-15-3) en suero, aumentó la expresión de caspasa-3, y redujo los niveles de Ki-67 y el grosor del epitelio ductal mamario.

4. Discusión.

En los tres estudios incluidos en esta revisión sistemática, se reportaron resultados que evidencian que el uso de nanomateriales potencia las propiedades anticancerígenas de las ACG. En los ensayos *in vitro* e *in vivo*, el uso de ACG en tamaño de nanopartículas y acopladas a nanomateriales disminuyó significativamente la tasa de supervivencia de las células cancerígenas, en comparación con los resultados obtenidos usando ACG libres y extractos de forma convencional. Estos resultados sugieren que el uso de nanomateriales como transportadores para las ACG mejora la entrega y el desempeño de estos metabolitos en el tratamiento del cáncer de mama. Previamente, estudios

farmacocinéticos de las ACG evidenciaron sus limitaciones en el tratamiento del cáncer, debido a que estos metabolitos tienen baja biodisponibilidad y solubilidad, ya que son compuestos hidrofóbicos (Dewi et al., 2022; Gutiérrez et al., 2020). Para lograr mejores resultados y aprovechar al máximo las propiedades anticancerígenas de las ACG, se están explorando diversas formas farmacéuticas.

En la actualidad, los nanomateriales son aplicados en las áreas de biotecnología y salud en el desarrollo de nuevas terapias y mejoramiento de tratamientos existentes (Boulaiz et al., 2011). En los estudios seleccionados mediante esta revisión sistemática que fueron realizados por González-Pedroza et al. (2021), Dewi et al. (2022) y Zuo et al. (2022), se utilizaron nanomateriales como las NPs, AgNPs y nanodiamantes, con el objetivo de optimizar el potencial anticancerígeno de las ACG, incrementando la citotoxicidad en las células de cáncer de mama y reduciendo los efectos secundarios asociados a estos metabolitos.

En este contexto, las NPs tienen la capacidad de estimular el sistema inmunológico intrínseco, logrando detener el crecimiento del tumor e inhibir la metástasis (Mu et al., 2017). Cuando se incorporan en NPs, los fármacos hidrófobos pueden mejorar su propia solubilidad, reducir su toxicidad y controlar su distribución (Dang & Guan, 2020). Además, las terapias combinadas (por ejemplo: nanovehiculización con terapia fototérmica) reducen la toxicidad sistémica y los efectos secundarios de los medicamentos (Zhang et al., 2019). Por ejemplo, Zuo et al. (2021) aplicaron un tratamiento combinado de NPs cargadas con ACG y terapia fototérmica (irradiación láser NIR) sobre la línea celular murina de cáncer de mama 4T1 y en ratones BALB/c (hembras), cuyos resultados se pueden observar en las **Tablas 3 y 4**. Por otro lado, Kunde & Wairkar (2022) propusieron el uso de NPs de albúmina para administrar agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama sin mayores efectos adversos, debido a que las NPs son capaces de transportar fármacos dirigidos al tumor (Kunde & Wairkar, 2022). Estos resultados sugieren que el uso de NPs en el diseño de fármacos contra el cáncer de mama incrementa la eficacia del tratamiento.

Sin embargo, a pesar de las ventajas antes descritas, el uso de NPs en el tratamiento del cáncer de mama tiene algunas limitaciones; por ejemplo, sus efectos citotóxicos, la inducción de inflamación, la producción de especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS), la inducción de apoptosis o necrosis en tejidos sanos, y su acumulación en tejidos no tumorales, como el hígado, los riñones y el bazo (Gharoonpour et al., 2023; Zuo et al., 2022). Cabe mencionar que Zuo et al. (2022) evaluaron el daño causado por los tratamientos aplicados durante su estudio, a través del índice hepático y esplénico. En este contexto, los bazos de los ratones BALB/c (hembras) que recibieron la inyección de paclitaxel, la terapia fototérmica, la inyección intratumoral de NPs con ACG (0.2 mg/kg) y la inyección intravenosa de NPs con ACG, presentaron ciertos daños, lo cual no ocurrió en el grupo de ratones que recibieron inyección intratumoral de NPs con ACG (0.1 mg/kg) y en el grupo de ratones que recibieron solución salina, demostrando que las NPs con ACG provocan baja toxicidad a dosis bajas (0.1 mg/kg) (Zuo et al., 2022). Estos resultados demuestran que se requiere realizar estudios adicionales tomando en cuenta los nanomateriales analizados y nuevos nanomateriales que aún no hayan sido evaluados, los cuales podrían ser más eficaces en el tratamiento, reduciendo las limitaciones de las terapias actuales.

Por otro lado, las AgNPs tienen una estabilidad prolongada, lo cual las convierte en una opción adecuada para aplicaciones biomédicas (Nicolae-Maranciuc et al., 2022). Por ejemplo, González-Pedroza et al. (2021) biosintetizaron AgNPs para evaluar la actividad anticancerígena del extracto de las hojas y la cáscara del fruto de la especie vegetal *Annona muricata* sobre líneas celulares humanas de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-468. Los resultados revelaron que las líneas celulares humanas de cáncer de mama fueron más sensibles a las AgNPs combinadas con los extractos que a los extractos sin ninguna molécula acompañante. Cabe mencionar que en el estudio realizado por González-Pedroza et al. (2021) no se realizaron ensayos *in vivo*. Por otro lado, Nicolae-Maranciuc et al. (2022) señalaron que las propiedades de las AgNPs dependen de sus características fisicoquímicas y que las AgNPs podrían estimular la respuesta inmune a pequeñas dimensiones y concentraciones, sin afectar a los tejidos circundantes. Los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro* son prometedores y abren la oportunidad para llevar a cabo nuevos estudios que utilicen modelos *in vivo*.

Finalmente, los nanodiamantes poseen propiedades ópticas, térmicas y mecánicas excepcionales que provocan interés en los campos de la biotecnología y la medicina, en la búsqueda de eficiencia y compatibilidad en sistemas anticancerígenos y antimicrobianos (Bondon et al., 2020). Los nanodiamantes se usan como portadores para administrar medicamentos a células diana específicas, de forma segura y efectiva; además, no son reconocidos por el sistema inmunológico (Dewi et al., 2022). Por un lado, Liu et al. (2020) utilizaron nanodiamantes modificados con vitamina E TPGS (D-alfa-tocoferol polietilenglicol succinato) para la administración oral de curcumina (insoluble en agua), logrando mejorar su eficacia y biocompatibilidad. Por otro lado, Dewi et al. (2022) utilizaron annonacina acoplada a nanodiamantes en el tratamiento del cáncer de mama, disminuyendo la viabilidad de las líneas celulares humanas de cáncer de mama MCF-7 y T47D. Adicionalmente, en los ensayos *in vivo*, el uso de annonacina acoplada a nanodiamantes disminuyó la expresión del gen *PI3KCA*, los niveles de antígeno de cáncer-15-3 (CA-15-3) en suero,

los niveles de Ki-67 y el grosor del epitelio ductal mamario, mientras que aumentó la expresión de la caspasa-3 y de la proteína p53 (Dewi et al., 2022). Estos resultados sugieren que los nanodiamantes incrementan la biodisponibilidad de metabolitos no solubles en agua, lo cual aumenta su potencial terapéutico. Sin embargo, su elevado costo y su difícil obtención resaltan la necesidad de explorar nuevos nanomateriales que posean propiedades similares y que puedan ser más accesibles.

Estudios previos proporcionan evidencia científica que respalda a las ACG como agentes terapéuticos contra el cáncer de mama. El estudio realizado por Bose et al. (2022) llevó a cabo ensayos *in vitro* utilizando cananginonas (ACG lineales) en líneas celulares HepG2 (cáncer hepático), PC3 (cáncer de próstata), A549 (cáncer de pulmón) y MCF-7 (cáncer de mama); los resultados demostraron una reducción en la viabilidad celular, principalmente en las células MCF-7. En este estudio, no se utilizaron nanomateriales para la administración de la acetogenina evaluada. Por otro lado, González-Pedroza et al. (2021) y Dewi et al. (2022) utilizaron la línea celular humana de cáncer de mama MCF-7. Adicionalmente, González-Pedroza et al. (2021) utilizaron la línea celular humana de cáncer de mama MDA-MB-468 y Dewi et al. (2022) utilizaron la línea celular humana de cáncer de mama T47D. En los dos estudios, las líneas celulares humanas de cáncer de mama fueron tratadas con ACG libres y ACG acopladas a nanomateriales. En este caso, los mejores resultados se derivaron de los tratamientos que emplearon nanomateriales. Esto sugiere que las ACG incorporadas a nanomateriales tienen un mejor desempeño en el tratamiento del cáncer de mama, reduciendo sus efectos secundarios y ampliando su ventana terapéutica (Zuo et al., 2022).

Por otro lado, Tcheng et al. (2021) utilizaron ratones gamma NOD/SCID, a los cuales se les indujo cáncer inyectando células AML2 (leucemia mieloide aguda) por vía subcutánea, para investigar el efecto anticancerígeno de la avocadina (ACG insaturada) que fue administrada por vía intraperitoneal; los resultados de este estudio revelaron la capacidad de la avocadina de suprimir la oxidación de ácidos grasos mitocondriales y eliminar las células malignas sin afectar a las sanas. Además, en los ensayos *in vivo* realizados por Zuo et al. (2022) y Dewi et al. (2022), se utilizaron modelos animales murinos con cáncer de mama inducido. En estos estudios, se compararon los efectos de la administración de ACG libres y de ACG acopladas a nanomateriales (nanovehiculización); los resultados demostraron que la nanovehiculización provoca un mayor efecto antitumoral. Estos resultados corroboran a las ACG como una fuente natural prometedora de medicina anticancerígena (Jacobo-Herrera et al., 2019; Zuo et al., 2022).

Los estudios que investigan los efectos de la nanovehiculización de las ACG para el tratamiento del cáncer de mama aún son escasos. La toxicidad de las ACG es una barrera que disminuye su potencial terapéutico. En este sentido, el uso de nanomateriales permite lograr mejores resultados con concentraciones de ACG más bajas. Los estudios analizados en esta revisión sistemática proporcionan evidencia científica que sostiene que la nanovehiculización mejora la distribución y entrega selectiva de ACG para el tratamiento del cáncer de mama y disminuye sus efectos adversos. Es importante realizar investigaciones adicionales en las que se evalúen otros nanomateriales, y así tener información más robusta que conduzca al desarrollo de estudios a nivel *in vivo*, que más adelante permitan llevar a cabo ensayos clínicos.

5. Conclusiones.

Los resultados de los tres artículos analizados mediante esta revisión sistemática sugieren que el uso de los nanomateriales mejora la biodisponibilidad de las ACG, lo cual podría ser una estrategia clave para potenciar las propiedades anticancerígenas de estos metabolitos con reducidos efectos secundarios. Las estrategias de nanovehiculización de las ACG que fueron empleadas en los estudios analizados mejoraron la eficacia de las ACG en el tratamiento del cáncer de mama, en comparación a los tratamientos en los cuales se aplicó ACG libres, demostrando que los nanomateriales representan una alternativa eficaz para la administración de estos metabolitos contra esta enfermedad. Sin embargo, dado a que la información disponible sobre este tema es relativamente escasa, aún no se puede identificar qué nanomaterial sería el más eficiente para la nanovehiculización de las ACG; aún se requiere llevar a cabo estudios adicionales que evalúen nuevos nanomateriales que podrían mejorar aún más la distribución y entrega selectiva de las ACG en el contexto del tratamiento del cáncer de mama. Los resultados de esta revisión sistemática podrían constituir una línea base de información que contribuya al desarrollo de nuevos estudios a nivel *in vitro* que validen las propuestas de nanovehiculización para ACG que fueron encontradas y promuevan la generación de nuevas estrategias de nanovehiculización para ACG que aún no han sido exploradas.

Contribución de los Autores: Conceptualización, D.I., S.G., E.L.; metodología, D.I., S.G., E.L.; software, E.L.; validación/análisis formal, D.I., S.G., E.L.; curaduría de data, E.L.; escritura—preparación del borrador o draft original, D.I., S.G., E.L.; escritura—revisión y edición, D.I., S.G., E.L.; visualización final, D.I., S.G., E.L.; supervisión, D.I., S.G.; administración y gestión de proyecto, D.I. Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión final del manuscrito.

Financiamiento/Fondos: Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias citadas

- Alali, F. Q., Liu, X.-X., & McLaughlin, J. L. (1999). Annonaceous Acetogenins: Recent Progress. *Journal of Natural Products*, 62(3), 504-540. <https://doi.org/10.1021/np980406d>
- 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>
- Alshaeri, H. K., Alasmari, M., Natto, Z., & Pino-Figueroa, A. (2020). Effects of Annona muricata Extract on Triple-Negative Breast Cancer Cells Mediated Through EGFR Signaling. *Cancer Management and Research, Volume 12*, 12519-12526. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S278647>
- Baker, J. R. (2009). Dendrimer-based nanoparticles for cancer therapy. *Hematology*, 2009(1), 708-719. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.708>
- Bondon, N., Raehm, L., Charnay, C., Boukherroub, R., & Durand, J.-O. (2020). Nanodiamonds for bioapplications, recent developments. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(48), 10878-10896. <https://doi.org/10.1039/D0TB02221G>
- Bose, C., Das, U., Kuilya, T. K., Mondal, J., Bhadra, J., Banerjee, P., Goswami, R. K., & Sinha, S. (2022). Cananginone Abrogates EMT in Breast Cancer Cells through Hedgehog Signaling. *Chemistry & Biodiversity*, 19(5), e202100823. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100823>
- Boulaiz, H., Alvarez, P. J., Ramirez, A., Marchal, J. A., Prados, J., Rodríguez-Serrano, F., Perán, M., Melguizo, C., & Aranega, A. (2011). Nanomedicine: Application Areas and Development Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3303-3321. <https://doi.org/10.3390/ijms12053303>
- Cheng, Z., Li, M., Dey, R., & Chen, Y. (2021). Nanomaterials for cancer therapy: Current progress and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>
- 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.smim.2020.04.001>
- Das, S., & Chaudhury, A. (2011). Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 12(1), 62-76. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>
- Dewi, F. R. P., Shoukat, N., Alifiyah, N. I., Wahyuningsih, S. P. A., Rosyidah, A., Prenggono, M. D., & Hartono, H. (2022). Increasing the effect of annonacin using nanodiamonds to inhibit breast cancer cells growth in rats (*Rattus norvegicus*)-Induced breast cancer. *Heliyon*, 8(11), e11418. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11418>
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Fisusi, F. A., & Akala, E. O. (2019). Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 7(1), 3-23. <https://doi.org/10.2174/2211738507666190122111224>
- Gharoonpour, A., Simiyari, D., Yousefzadeh, A., Badragheh, F., & Rahmati, M. (2023). Autophagy modulation in breast cancer utilizing nanomaterials and nanoparticles. *Frontiers in Oncology*, 13, 1150492. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1150492>
- GLOBOCAN. (2022). Cancer Today Ecuador. *Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheet.pdf>
- González-Pedroza, M., Argueta-Figueroa, L., García-Contreras, R., Jiménez-Martínez, Y., Martínez-Martínez, E., Navarro-Marchal, S., Marchal, J., Morales-Luckie, R., & Boulaiz, H. (2021). Silver Nanoparticles from Annona muricata Peel and Leaf Extracts as a Potential Potent, Biocompatible and Low Cost Antitumor Tool. *Nanomaterials*, 11(5), 1273. <https://doi.org/10.3390/nano11051273>
- Gutiérrez, M. T., Durán, A. G., Mejías, F. J. R., Molinillo, J. M. G., Megias, D., Valdivia, M. M., & Macías, F. A. (2020). Bio-Guided Isolation of Acetogenins from Annona cherimola Deciduous Leaves: Production of Nanocarriers to Boost the Bioavailability Properties. *Molecules*, 25(20), 4861. <https://doi.org/10.3390/molecules25204861>

- Huang, A., Pressnall, M. M., Lu, R., Huayameres, S. G., Griffin, J. D., Groer, C., DeKosky, B. J., Forrest, M. L., & Berkland, C. J. (2020). Human intratumoral therapy: Linking drug properties and tumor transport of drugs in clinical trials. *Journal of Controlled Release*, 326, 203–221. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.029>
- Iqbal, M. A., Md, S., Sahni, J. K., Baboota, S., Dang, S., & Ali, J. (2012). Nanostructured lipid carriers system: Recent advances in drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 20(10), 813–830. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.716845>
- Jacobo-Herrera, N., Pérez-Plasencia, C., Castro-Torres, V. A., Martínez-Vázquez, M., González-Esquinca, A. R., & Zentella-Dehesa, A. (2019). Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 783. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00783>
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: An advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5(2), 123–127. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>
- Kunde, S. S., & Wairkar, S. (2022). Targeted delivery of albumin nanoparticles for breast cancer: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 213, 112422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112422>
- Labib, M., & Kelley, S. O. (2021). Circulating tumor cell profiling for precision oncology. *Molecular Oncology*, 15(6), 1622–1646. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12901>
- Liu, D., Qiao, S., Cheng, B., Li, D., Chen, J., Wu, Q., Pan, H., & Pan, W. (2020). Enhanced Oral Delivery of Curcumin via Vitamin E TPGS Modified Nanodiamonds: A Comparative Study on the Efficacy of Non-covalent and Covalent Conjugated Strategies. *AAPS PharmSciTech*, 21(5), 187. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01721-0>
- Liu, J., Dong, J., Zhang, T., & Peng, Q. (2018). Graphene-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 286, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.07.034>
- Masood, F. (2016). Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Materials Science and Engineering: C*, 60, 569–578. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.067>
- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339–1346.
- Mu, Q., Wang, H., & Zhang, M. (2017). Nanoparticles for imaging and treatment of metastatic breast cancer. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(1), 123–136. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1208650>
- Neske, A., Ruiz Hidalgo, J., Cabedo, N., & Cortes, D. (2020). Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications. *Phytochemistry*, 174, 112332. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112332>
- Nicolae-Maranciuc, A., Chicea, D., & Chicea, L. M. (2022). Ag Nanoparticles for Biomedical Applications—Synthesis and Characterization—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5778. <https://doi.org/10.3390/ijms23105778>
- Nolan, E., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2023). Deciphering breast cancer: From biology to the clinic. *Cell*, 186(8), 1708–1728. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.040>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Ortega-Galindo, A. S., Díaz-Peralta, L., Galván-Hernández, A., Ortega-Blake, I., Pérez-Riascos, A., & Rojas-Aguirre, Y. (2023). Los liposomas en nanomedicina: Del concepto a sus aplicaciones clínicas y tendencias actuales en investigación. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 16(31), 1e–26e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2023.31.69795>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Pandurangi, S. L., Chittineedi, P., Chikati, R., Mosquera, J. A. N., Llaguno, S. N. S., Mohiddin, G. J., Lanka, S., Chalumuri, S. S., & Maddu, N. (2022). Role of Lipoproteins in the Pathophysiology of Breast Cancer. *Membranes*, 12(5), 532. <https://doi.org/10.3390/membranes12050532>
- Rady, I., Bloch, M. B., Chamcheu, R.-C. N., Banang Mbeumi, S., Anwar, M. R., Mohamed, H., Babatunde, A. S., Kuate, J.-R., Noubissi, F. K., El Sayed, K. A., Whitfield, G. K., & Chamcheu, J. C. (2018). Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–39. <https://doi.org/10.1155/2018/1826170>

- Rodriguez, H., Zenklusen, J. C., Staudt, L. M., Doroshow, J. H., & Lowy, D. R. (2021). The next horizon in precision oncology: Proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment. *Cell*, 184(7), 1661-1670. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.055>
- Samad, A., Sultana, Y., & Aqil, M. (2007). Liposomal Drug Delivery Systems: An Update Review. *Current Drug Delivery*, 4(4), 297-305. <https://doi.org/10.2174/156720107782151269>
- Sheng, J. (2023, octubre 12). *Medicamentos y tratamientos de quimioterapia*. <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/medicamentos>
- Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- Tcheng, M., Cunha, V. L. S., Ahmed, N., Liu, X., Smith, R. W., Rea, K. A., Akhtar, T. A., D'Alessandro, A., Minden, M. D., Vockley, J., O'Doherty, G. A., Lowary, T. L., & Spagnuolo, P. A. (2021). Structure–activity relationship of avocadyne. *Food & Function*, 12(14), 6323-6333. <https://doi.org/10.1039/D1FO00693B>
- Torchilin, V. P. (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 145-160. <https://doi.org/10.1038/nrd1632>
- Vasan, N., Baselga, J., & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782), 299-309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
- Vega, E. (2024, septiembre). Cáncer de mama. *Asociación española contra el cáncer*. <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama>
- Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H., & Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 64(5), 1020-1037. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70901-5](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70901-5)
- Zhang, L., Yang, P., Guo, R., Sun, J., Xie, R., & Yang, W. (2019). Multifunctional Mesoporous Polydopamine With Hydrophobic Paclitaxel For Photoacoustic Imaging-Guided Chemo-Photothermal Synergistic Therapy. *International Journal of Nanomedicine, Volume 14*, 8647-8663. <https://doi.org/10.2147/IJN.S218632>
- Zuo, C., Zou, Y., Gao, G., Sun, L., Yu, B., Guo, Y., Wang, X., & Han, M. (2022). Photothermal combined with intratumoral injection of annonaceous acetogenin nanoparticles for breast cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 213, 112426. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112426>