

Nanotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma

Natalia Andrea Hernandez Benitez

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERÍA, DISEÑO
Y CIENCIAS APLICADAS

Biología con concentraciones en Conservación y Biología Molecular/Biotecnología

Santiago de Cali

2023

Nanotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma

Natalia Andrea Hernandez Benitez

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
BIOLOGÍA

Asesor:

Juan Fernando Pinillos Madrid, Ph.D

Santiago de Cali

2024

AVAL PARA LA ENTREGA DE PDG I

Firma del Asesor:



Juan Fernando Pinillos Madrid, Ph.D

Firma del Estudiante:

Natalia Andrea

Natalia Andrea Hernandez Benitez

Resumen ejecutivo

El cáncer es la segunda enfermedad con mayor índice de mortalidad a nivel mundial. Según las estimaciones mundiales proporcionadas por GLOBOCAN, se prevé que la incidencia del cáncer aumente significativamente para el año 2040, con una estimación de 30,2 millones de nuevos casos y 16,3 millones de muertes causadas por la enfermedad. Entre las medidas esenciales para garantizar un tratamiento más eficaz contra el cáncer se encuentran la identificación temprana de las células malignas, así como la administración de fármacos que posean una especificidad alta para minimizar las reacciones adversas. No obstante, todavía existen muchas limitaciones en la vigilancia, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer como las altas toxicidades sistémicas, la aparición de mecanismos de resistencia, la farmacocinética deficiente, la baja eficiencia de administración de los medicamentos y la falta de métodos de diagnóstico temprano. Por lo tanto, puesto que el cáncer no es una única enfermedad, sino que cada tipo de cáncer se manifiesta de manera distinta, el campo de la medicina ha tenido que desarrollar urgentemente estrategias mejoradas e innovadoras para el diagnóstico temprano y tratamiento eficaz del cáncer, y la nanomedicina, se perfila como un enfoque terapéutico prometedor al poseer un inmenso potencial para revolucionar el campo del diagnóstico y la terapia del cáncer mediante la incorporación de materiales o dispositivos nanoestructurados como portadores de nanofármacos, sondas de diagnóstico, biosensores, plataformas de microfluidos y agentes de contraste para imágenes médicas.

Palabras clave: Nanotecnología, cáncer tipo carcinoma, diagnóstico del cáncer, tratamiento del cáncer, marcadores moleculares.

Introducción

El cáncer representa una grave preocupación para la salud pública. Es la segunda causa de mortalidad más prevalente en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Por lo tanto, se puede concluir que una de cada seis personas que mueren, fallecen a causa del cáncer¹. Según las estimaciones mundiales proporcionadas por GLOBOCAN, se prevé que la incidencia del cáncer aumente significativamente para el año 2040, con una estimación de 30,2 millones de nuevos casos y 16,3 millones de muertes causadas por la enfermedad². En el caso de Colombia, se estima que la incidencia incremente a 192.000 casos nuevos de cáncer, y se prevé que se produzcan 102.000 muertes debido a esta enfermedad².

El cáncer es causado por una serie de eventos que abarca la resistencia a la muerte celular (apoptosis), el crecimiento celular descontrolado, alteraciones en la señalización celular, invasión de tejidos, metástasis y angiogénesis³. Frecuentemente, el cáncer inicia con un tumor localizado y se propaga (hace metástasis) a diferentes partes del cuerpo, hasta ocasionar la muerte del paciente³. Los cánceres se pueden clasificar de acuerdo a dos aspectos, el tipo de tejido de origen del cáncer (tipo histológico) y el sitio del cuerpo donde inicialmente se desarrolló el cáncer (sitio primario)⁴. Desde el punto de vista histológico existen varios tipos de cáncer, entre estos el carcinoma representa aproximadamente el 80 - 90 % de la totalidad de los casos, este se caracteriza porque se origina a partir del tejido epitelial, presente en la piel, el tracto gastrointestinal, la cubierta y revestimiento de los órganos y los conductos internos^{4,5}.

A fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes es fundamental realizar un diagnóstico temprano y tratamiento eficaz. No obstante, aunque el tratamiento del cáncer ha avanzado desde los métodos convencionales, como la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radiación, hasta modalidades más recientes, como la terapia hormonal, la inmunoterapia y la terapia dirigida⁶. Desafortunadamente, las altas toxicidades sistémicas, la farmacocinética deficiente, la baja eficiencia de administración de los medicamentos y la falta de métodos de diagnóstico temprano continúan siendo un obstáculo para la eficacia general del tratamiento⁶. Entre los principales desafíos que se suelen manifestar está la aparición generalizada de mecanismos de resistencia y la heterogeneidad presente dentro de las células tumorales, entre tumores de pacientes, entre mutaciones genéticas y patrones epigenéticos, lo cual afecta la biología general del tumor y promueve la resistencia a los fármacos⁷.

Debido a su gran aplicabilidad, la nanomedicina (aplicación médica de la nanotecnología) posee un inmenso potencial para revolucionar el campo del diagnóstico y la terapia del cáncer mediante la incorporación de materiales o dispositivos nanoestructurados como portadores de nanofármacos, sondas de diagnóstico, biosensores, plataformas de microfluidos y agentes de contraste para imágenes médicas⁸. Las estrategias antes mencionadas se centran en modificar las características de métodos o dispositivos de diagnóstico y terapéuticos ya establecidos con el objetivo de mejorar su eficacia y minimizar las reacciones adversas⁸.

Los últimos años han sido testigos del surgimiento de nuevos enfoques terapéuticos y de diagnóstico altamente eficientes con la implementación y el uso de los principios de la

nanotecnología⁸. La nanotecnología es el campo de la ciencia que manipula la materia a niveles atómicos, moleculares y supramoleculares (1 a 100 nm) para crear nuevas estructuras y materiales³. Los nanomateriales tienen la capacidad de moverse fácilmente de un órgano a otro dentro del cuerpo y de penetrar eficazmente en los tejidos específicos. Esto les confiere un mejor rendimiento al momento de ser empleados en el campo médico⁹. Entre los diversos nanomateriales, las nanopartículas (NP) destacan debido a que exhiben propiedades únicas como una relación superficie-masa mayor que otras partículas, una excepcional conductividad, estabilidad, características ópticas y una capacidad de adsorción que le permite transportar compuestos como proteínas, sondas y fármacos³. Esto permite que las nanopartículas se dirijan eficazmente a los tejidos afectados, como las células cancerosas.

En general, las propiedades multifacéticas de la nanotecnología prometen mejoras significativas en la atención al paciente, desde la detección temprana hasta estrategias de tratamiento efectivas contra el cáncer. Aunque la aplicación de la nanotecnología aún se halla en gran mayoría en fase de desarrollo, algunos tratamientos ya están siendo evaluados en ensayos clínicos y se encuentran disponibles varios diagnósticos y medicamentos basados en nanomateriales⁷. Tales como, el sistema CellSearch® el cual fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como el primer análisis de sangre que emplea nanopartículas magnéticas (NP) dirigidas a EpCAM (molécula de adhesión celular epitelial) y tinción celular para reconocer células tumorales circulantes⁷. Asimismo, se están utilizando nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPION) como agentes de contraste para imágenes de base nanométrica, las cuales muestran un mejor rendimiento en la detección de tumores y las imágenes in vivo a comparación de cuando se emplean mecanismos de exploración convencionales⁷. Además, diversos fármacos de base nanométrica como Doxil® y Abraxane®, han sido aprobados por la FDA hace varios años y se han aplicado exitosamente en la práctica clínica, dado que evitan la toxicidad en el tejido sano y aumentan la concentración intracelular de fármacos¹⁰.

En la actualidad, las técnicas de imagen y análisis morfológico de tejidos (histopatología) o células (citología) contribuyen al diagnóstico del cáncer. No obstante, las técnicas de imagen comúnmente utilizadas como la resonancia magnética (MRI), los rayos X, la tomografía computarizada (CT), la ecografía y la endoscopia, solo tienen la capacidad de identificar el cáncer una vez que se observan alteraciones perceptibles en el tejido. Sin embargo, en esta etapa, es posible que innumerables células cancerosas se hayan propagado y, potencialmente,

hayan hecho metástasis. Además, las técnicas de imagen son incapaces de distinguir entre lesiones benignas y malignas¹¹. Por otra parte, los análisis morfológicos tales como las biopsias, que implican la extracción de células o tejidos, son técnicas que pueden llegar a ser muy invasivas y dolorosas para los pacientes^{12,13}. Por lo tanto, el desarrollo de tecnologías no invasivas capaces de identificar el cáncer en sus primeras etapas, antes de la metástasis, plantea un desafío formidable que puede tener solución a través del uso de la nanotecnología¹². Las nanopartículas pueden diseñarse para que posean propiedades ópticas, magnéticas o eléctricas específicas que las hagan ideales para su uso en técnicas de diagnóstico¹². Por ejemplo, se han desarrollado nanopartículas de oro para unirse selectivamente a las células cancerosas, lo que permite su detección precisa mediante técnicas de escaneo¹². Además, las nanopartículas presentan un nivel excepcional de sensibilidad y selectividad, y se pueden adaptar para apuntar específicamente a ciertos compuestos, como los biomarcadores del cáncer¹¹. Los biomarcadores del cáncer son moléculas biológicas producidas por células tumorales o tejidos humanos, tales como, proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos, que son secretados como consecuencia del desarrollo del cáncer y que se pueden detectar en el sistema circulatorio (sangre entera, suero o plasma), secreciones (heces, orina o secreción del pezón) y otros fluidos biológicos humanos^{11,14}. Por lo que, estos indican la progresión del cáncer y pueden medirse objetivamente¹⁴.

Los avances recientes en las tecnologías genómicas y proteómicas de alto rendimiento han llevado a la aparición de una gran cantidad de candidatos a biomarcadores potenciales del cáncer en fase de investigación preclínica y clínica¹⁴. En la actualidad, 19 biomarcadores proteicos del cáncer han sido aprobados por la FDA estadounidense, de los cuales solo 11 son detectables en sangre¹⁴. No obstante, estos biomarcadores de cáncer aprobados por la FDA no demuestran la sensibilidad y especificidad requeridas para su uso individual en aplicaciones clínicas¹⁴. En consecuencia, solo se ha aceptado un número limitado de ensayos de biomarcadores para su uso en la atención clínica rutinaria de los pacientes oncológicos¹⁴. Lo ideal sería que estos biomarcadores tumorales mostraran un alto nivel de sensibilidad (> 75%) y especificidad (99,6%)¹⁵. No obstante, los biomarcadores del cáncer presentan ciertas limitaciones, entre las cuales se encuentran las concentraciones relativamente bajas que se encuentran en los fluidos corporales, la heterogeneidad en la abundancia y el momento de aparición de los biomarcadores en los pacientes, además de, la dificultad de llevar a cabo estos estudios¹¹. En su mayoría, las pruebas realizadas en los perfiles proteicos eliminan las proteínas de alto peso molecular, como la albúmina y las inmunoglobulinas¹⁵. Desafortunadamente, la

eliminación de estas proteínas también provoca la pérdida de biomarcadores proteicos de bajo peso molecular que están unidos a ellas¹⁵. En estudios realizados, se introdujo el desarrollo de un método basado en nanopartículas para capturar y enriquecer proteínas de bajo peso molecular¹⁵. Este enfoque innovador facilita la extracción y detección de biomarcadores en fluidos biológicos mediante el uso de nanomateriales, puesto que, pueden mejorar el rendimiento de los biosensores al proporcionarles una orientación específica y aumentar la sensibilidad de los biosensores, debido a que, el uso de nanopartículas aumenta la relación entre superficie y volumen¹¹.

En los últimos años, el cáncer ha exigido enfoques novedosos que puedan superar las limitaciones de los tratamientos convencionales como la radioterapia y quimioterapia, que a menudo causan efectos secundarios graves y resultados insatisfactorios debido a su inespecificidad y toxicidad¹⁶. Puesto que, estos tratamientos no solo matan las células cancerosas sino también las células sanas¹⁵. En este panorama, la nanotecnología ha surgido como un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento del cáncer, puesto que, las nanopartículas son materiales no tóxicos, biocompatibles por naturaleza y químicamente estables, lo que los hace una herramienta eficaz para la administración de fármacos³. Para evitar respuestas no deseadas, la concentración local del fármaco en los sitios del cáncer debe ser alta, mientras que su concentración en otros tejidos debe ser baja¹⁵. Utilizando la nanotecnología, se puede reducir considerablemente la cantidad de fármaco necesaria para proporcionar un efecto terapéutico y se puede aumentar la concentración del fármaco en el sitio del cáncer sin tener ningún efecto negativo en las células sanas¹⁵. Varios sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas, como nanopartículas de oro, nanoestructuras de lipoproteínas de alta densidad (HDL), nanodiscos y nanopartículas virales, han demostrado resultados prometedores en el tratamiento del cáncer³. Por otro lado, los nanoportadores también se han convertido en un foco central en la integración de la nanotecnología y el tratamiento del cáncer¹⁶. Estos portadores diminutos, que son capaces de encapsular agentes terapéuticos como genes o fármacos, poseen una gran variedad de ventajas que sobrepasan las limitaciones de los tratamientos convencionales¹⁶. Entre estas ventajas se encuentran, principalmente, atacar con precisión las células cancerosas, mitigar los daños a las células sanas y aumentar la eficacia de las cargas terapéuticas¹⁶. Aunque distintos nanoportadores han pasado por fases preclínicas y han recibido la aprobación para ensayos en humanos, solo una pequeña proporción ha obtenido la autorización para su implementación clínica, específicamente aquellos con restos moleculares diseñados para interacciones selectivas con células

cancerosas¹⁶. Esto pone en relieve las complejidades que implica la transición de los hallazgos de laboratorio a las aplicaciones clínicas eficaces. Por lo tanto, se debe de seguir investigando con el fin de optimizar el potencial terapéutico de los nanomateriales en el contexto del tratamiento del cáncer, garantizar el perfil de seguridad de estos nanomateriales en el entorno humano y superar las barreras que impiden traducir los conocimientos de laboratorio en resultados clínicos¹⁶.

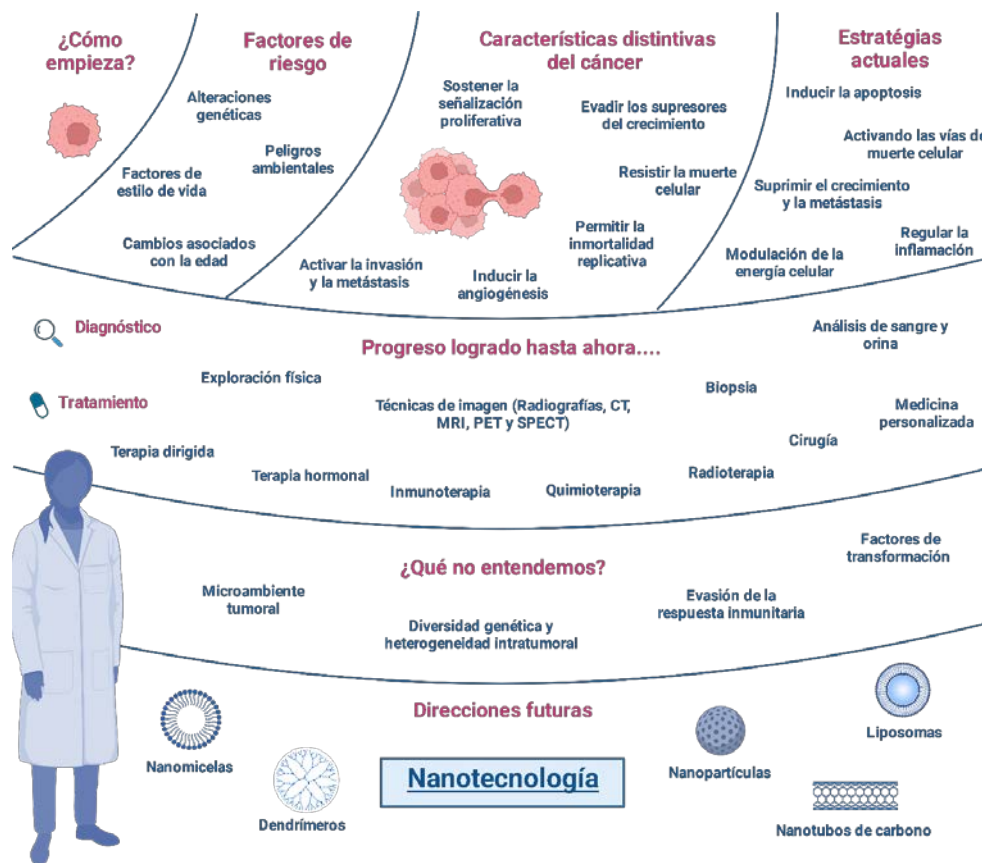


Figura 1. Perspectiva actual del diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma

Es debido a la importancia del tema que el presente proyecto de investigación se propone, realizar una búsqueda de información bibliográfica para construir un marco teórico de referencia de la nanotecnología aplicada en el diagnóstico y tratamiento de cáncer tipo carcinoma, con el fin de proveer información crítica sobre su potencial para mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento e identificación de marcadores moleculares para el cáncer. Finalmente, el objetivo macro de este proyecto será establecer las bases teóricas para el desarrollo de una línea de investigación enfocada en el estudio y la aplicación de sistemas nanométricos en el cáncer.

Metodología

La siguiente metodología de investigación se basó en las pautas establecidas por Snyder (2019)¹⁷



Figura 2. Esquema general de la metodología de investigación.

Fase 1. Desarrollo de una estrategia de búsqueda para la identificación de literatura relevante

Con el fin de identificar la literatura relevante se desarrollará una estrategia de búsqueda, que incluya, seleccionar los términos de búsqueda y bases de datos apropiadas y establecer los criterios de inclusión y exclusión. Para esto se tomarán las siguientes pautas:

-Los términos de búsqueda pueden ser palabras o frases relacionadas con el tema de investigación, que permiten acceder a artículos, reseñas, libros e informes adecuados.

-Se elaborará un matriz de búsqueda de bibliografía. En esta los términos de búsqueda, incluyendo sinónimos y variaciones de estos, se integrarán en algoritmos de búsqueda utilizando operadores booleanos, tales como, AND, OR, NOT, “”, ().

Matriz para análisis y búsqueda de información							
Pregunta Principal	¿Cuáles son las principales aplicaciones de la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma?						
Preguntas Secundarias	¿Cuáles son las aplicaciones de la nanotecnología en el diagnóstico del cáncer tipo carcinoma?						
	¿Cuáles son las aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento del cáncer tipo carcinoma?						
¿Cuáles son las aplicaciones de la nanotecnología en la utilización de marcadores moleculares para el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma?							
Palabras clave		Sinónimos		Términos en inglés		Buscador	
Cáncer	Marcadores moleculares	Terapia		Cancer	Therapy	Sciencedirect	
Nanotecnología	Aplicaciones	Detección		Nanotechnology	Applications	Springerlink	
Diagnostico	Nano-oncología			Diagnosis	Nanomaterials	Scopus	
Tratamiento	Nanomateriales			Treatment	Molecular markers		
Ecuación de búsqueda	Nanotechnology AND diagnosis AND cancer			Enlace		Conectores Booleanos	
	Nanotechnology AND (treatment OR therapy) AND cancer						AND NOT
	Nanotechnology AND diagnosis AND (treatment OR therapy) AND cancer AND molecular markers						OR
Comentarios							

Figura 3. Matriz para la búsqueda de información

-Los criterios de inclusión y exclusión consideraran aspectos como la fecha de publicación, el idioma, el tipo de publicación (artículo, reseña, informe, etc.) y la relevancia.

Criterios de inclusión

- Estudios enfocados en la nanotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma.
- Estudios reportados en revistas científicas o fuentes confiables.
- Estudios disponibles en inglés y español.
- Estudios publicados a partir del 2017 hasta la fecha actual.

Criterios de exclusión

- Estudios no relacionados con el tema de investigación.
- Estudios publicados en fuentes de información no confiables
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés o español

d. Estudios publicados antes del 2017.

Fase 2. Ejecución de la revisión de la literatura

Una vez se hayan recopilado los artículos iniciales (u otra literatura relevante), se examinarán en su totalidad para garantizar el cumplimiento de los criterios de inclusión. Como estrategia adicional, se revisarán las referencias de la literatura seleccionada con el fin de identificar otros artículos que puedan ser potencialmente relevantes.

Fase 3. Análisis de la información

Después de realizar la revisión de la literatura y establecer una muestra final, se llevará a cabo una revisión integradora como método de análisis para extraer la información de cada fuente, puesto que, esta tiene como propósito evaluar, criticar y sintetizar la literatura sobre un tema de investigación de una manera que permita que surjan nuevos marcos teóricos y perspectivas¹⁷. Además, se asegurará de que la información extraída sea apropiada para responder a la pregunta de investigación.

Posteriormente, se cuantificará el porcentaje de artículos de investigación o reseñas seleccionadas, es decir, aquellos relevantes para el tema de investigación abordado. Se realizará aplicando la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Número de artículos seleccionados}}{\text{Número de artículos encontrados}} \times 100$$

También, se identificarán y cuantificarán el número de técnicas de diagnóstico, tipos de tratamiento y marcadores moleculares para el cáncer basados en la nanotecnología que se mencionan en la literatura analizada. Además, se realizará una comparación entre el número de marcadores moleculares utilizados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma y el número de aplicaciones generales para cada uno de estos marcadores biológicos. Con el fin de evaluar la versatilidad y la importancia medica de estos marcadores moleculares.

Fase 4. Redacción de la monografía

Una vez concluido el análisis de la literatura, se sintetizará la información extraída y se estructurará de una forma que sea clara y fácil de entender para el lector, destacando las

aplicaciones clave de la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma, así como su papel en el uso de marcadores moleculares.

Fase 5. Evaluación de la calidad de la revisión de la literatura

Finalmente, para determinar la calidad (rigor y profundidad) de la revisión de la literatura se evaluará su aporte frente a el tema, que estudios se incluyeron, por qué motivos y que información no se tuvo en cuenta en la revisión.

Resultados y discusión

1. Nanotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma

La nanotecnología, que se puede definir como la disciplina científica y de ingeniería dedicada al diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos cuya organización funcional básica, en al menos una de sus dimensiones, se encuentra en la escala nanométrica¹⁸, ha demostrado tener un gran potencial para reforzar los dos pilares del tratamiento eficaz del cáncer¹⁹. Los nanomateriales pueden aprovecharse para una variedad de aplicaciones médicas potencialmente beneficiosas porque son muy similares a las biomoléculas en términos de tamaños microscópicos²⁰. Además, pueden diseñarse para tener una amplia gama de composiciones, formas y características químicas de la superficie²⁰⁻²². La personalización de estas características hace que los nanomateriales sean un objetivo atractivo para el desarrollo de una nueva generación de sondas de imágenes y diagnóstico y vehículos de administración de fármacos²⁰. La nanointervención en el cáncer se centra en la personalización de nanotransportadores/nanovectores inteligentes (sistemas de administración) cargados con fármacos anticancerígenos o agentes de imagen que finalmente se dirigen a las células o zonas cancerosas, o en el desarrollo de nanosensores de alto rendimiento para detectar las marcas moleculares del cáncer y la generación de nuevos nanofármacos para la oncoterapia dirigida¹⁹.

El avance de los biomarcadores y otras técnicas de diagnóstico molecular basadas en la nanotecnología ha aumentado significativamente la probabilidad de éxito del tratamiento del cáncer al detectar y tratar el cáncer en su fase preinvasiva (antes de la metástasis)²³. Las técnicas convencionales de detección del cáncer, como la prueba de Papanicolaou para el cáncer de

cuello uterino, la mamografía para el cáncer de mama y el análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata, carecen de la precisión necesaria para la detección temprana debido a problemas de sobrediagnóstico²⁴, sensibilidad o especificidad insuficientes de los marcadores individuales²⁵ y bajo cumplimiento^{26,27}. Como resultado, el enfoque en la detección temprana del cáncer ha propiciado la investigación de biomarcadores oncológicos mediante pruebas de detección de tejidos o muestras de sangre para buscar marcas genómicas, proteómicas y epigenéticas específicas del tumor^{23,28-30}. El objetivo es mejorar la comprensión de la definición molecular de la enfermedad, su estadio y subtipo, el metabolismo de los fármacos, y la seguridad y predicción de la respuesta terapéutica, a través de la detección temprana de tumores. En el ámbito de la detección temprana del cáncer basada en biomarcadores, algunos de los principales desafíos incluyen: las bajas concentraciones de ciertos biomarcadores, la ineficacia de ciertos biomarcadores para indicar con precisión la presencia de cáncer y la incapacidad de los biomarcadores existentes para alcanzar una sensibilidad y especificidad del 100%²³. En respuesta a estos retos, los esfuerzos se están enfocando no solo en el descubrimiento de nuevos biomarcadores confiables, cuantitativos y validados para la detección temprana del cáncer^{23,31,32}, sino también en mejorar la sensibilidad de los ensayos y diseñar sistemas de amplificación de biomarcadores que faciliten su detección a través de las tecnologías emergentes de nanosensores²³. Los avances recientes han permitido el desarrollo de nanobiosensores funcionalizados que tienen el potencial de proporcionar una estrategia de diagnóstico de cáncer rápida, confiable y económica. Estos sistemas de detección a nanoescala pueden detectar biomarcadores de enfermedad específicos, como proteínas, células tumorales circulantes, ácidos nucleicos circulantes y exosomas descartados por tumores, utilizando mecanismos de detección electroquímicos, ópticos, de masa y calorimétricos. Los sensores a nanoescala avanzados también pueden ayudar a mejorar la sensibilidad, la especificidad y la multiplexación, lo que permite una mejor comprensión del estadio y el tipo de cáncer^{33,34}.

El tratamiento convencional del cáncer incluye la resección quirúrgica, la quimioterapia, la radioterapia y la terapia biológica. La quimioterapia ha sido ampliamente utilizada a lo largo de los años debido a su relativa sencillez y conveniencia en el manejo de pacientes con cáncer³⁵⁻³⁷. Los nanomateriales aplicados a la terapia oncológica presentan ventajas, así como desafíos en comparación con los fármacos químicos convencionales. Se han identificado varias características clave en la tumorigénesis y el desarrollo tumoral, como la señalización proliferativa sostenida, la evasión de los supresores del crecimiento, la resistencia a la muerte

celular, la inmortalidad replicativa, la angiogénesis inducida, la invasión y metástasis activadas, la inflamación, la inestabilidad genómica y la mutación^{35,38}. Debido a su distribución inespecífica y citotoxicidad indiscriminada para células normales y células cancerosas, la quimioterapia y la radioterapia tradicionales presentan desventajas en cuanto a eficacia y efectos secundarios. Por lo tanto, en el tratamiento del cáncer es de gran importancia un cuidadoso equilibrio entre la dosificación y un sistema avanzado de administración de fármacos dirigidos^{35,39}. Para llegar a los sitios diana, los medicamentos químicos que se administran por vía oral o intravenosa deben someterse a varias "fortificaciones": microambiente tumoral y vasculatura, sistema fagocitario mononuclear, barrera hematoencefálica y filtración renal. La resistencia a los patógenos está significativamente influenciada por barreras como el microambiente tisular normal, la vasculatura, el sistema reticuloendotelial, la barrera hematoencefálica y la filtración renal en condiciones fisiológicas. Sin embargo, estas defensas afectan la ingesta de fármacos químicos anticancerígenos en el tratamiento del cáncer³⁵.

Una de las principales ventajas de la terapia contra el cáncer basada en nanomateriales frente a los fármacos disponibles es la administración dirigida de fármacos. La administración selectiva de medicamentos basados en nanomateriales ha mejorado recientemente. La administración dirigida se enfoca en células cancerosas específicas mediante focalización pasiva o activa. La focalización pasiva utiliza el efecto de permeabilidad y retención mejoradas (EPR), mientras que la focalización activa utiliza la conjugación con anticuerpos, péptidos, aptámeros y moléculas pequeñas. La administración dirigida reduce la toxicidad en las células normales, protege los fármacos de la degradación, aumenta la vida media, la capacidad de carga del fármaco y la solubilidad en comparación con los fármacos disponibles^{35,40,41}. Los nanomedicamentos pueden superar los inconvenientes de la quimioterapia convencional al mantener una mejor especificidad, biodisponibilidad, menor citotoxicidad para el tejido normal, mayor capacidad de carga, vida media más larga y patrones únicos de liberación del fármaco, superando los inconvenientes de la quimioterapia convencional³⁵.

2. Nanomateriales y su potencial en el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma

Los nanomateriales se definen como materiales que poseen una o más dimensiones periféricas a nanoescala (rango de 1 a 100 nm). A medida que los materiales se reducen a la nanoescala,

surgen propiedades ópticas, magnéticas y eléctricas únicas que los diferencian de las macromoléculas tradicionales. Estos nanomateriales se caracterizan por presentar una alta relación superficie-volumen, conductividad eléctrica mejorada, comportamiento superparamagnético, cambio espectral de absorción óptica y propiedades de fluorescencia únicas³⁵. Estos nanomateriales ofrecen muchas ventajas que otras terapias anticancerígenas convencionales no pueden ofrecer.

Los nanomateriales, se asemejan a macromoléculas biológicas como péptidos, proteínas y ácidos nucleicos, puesto que presentan un tamaño similar, lo que los hace significativamente más pequeños que una sola célula cancerosa. Debido a su tamaño diminuto y a su parecido estructural con las biomoléculas, los nanomateriales muestran una absorción intracelular mejorada, lo que los posiciona como candidatos prometedores para la administración de fármacos contra el cáncer^{42,43}. Además, una vez internalizados, los nanomateriales pueden interactuar con biomoléculas dentro de compartimentos intracelulares específicos, lo que podría permitir la modulación de las vías de señalización cruciales implicadas en la supervivencia y proliferación de las células cancerosas^{42,44}. Más importante aún, los nanomateriales ofrecen atractivas oportunidades para sortear las barreras vasculares y los mecanismos de defensa biológica del organismo. Las macromoléculas y los transportadores de fármacos en nanopartículas, como liposomas y micelas poliméricas, se extravasan con mayor frecuencia de las vasculaturas tumorales con fugas y se acumulan en los tumores. El "efecto de permeabilidad y retención mejoradas (EPR)", ha sido el centro de las investigaciones para el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer^{42,45}. Los vasos tumorales angiogénicos, a diferencia de los vasos sanguíneos que se encuentran en la mayoría de los tejidos normales, suelen tener espacios entre las células endoteliales vasculares adyacentes mayores a 100 nm.^{42,46} Los nanovehículos que contienen medicamentos contra el cáncer pueden penetrar en las vasculaturas tumorales con fugas debido a la presencia de estos poros anormalmente anchos en los vasos sanguíneos de los tumores, pero no pueden pasar a través de las uniones interendoteliales estrechas de los tejidos normales. Además, en los tejidos tumorales, donde no hay ningún sistema de drenaje linfático disponible para eliminar las macromoléculas, los nanovehículos acumulados suelen retenerse^{42,47}. Como resultado, exhiben una acumulación superior en los tumores que en los tejidos normales a través del efecto EPR, lo que hace que liberen una gran cantidad de fármacos anticancerígenos cargados específicamente en las proximidades de las células tumorales, lo que permite una terapia anticancerígena eficaz con una toxicidad mínima^{42,48}.

La creencia predominante es que este efecto de mayor permeabilidad y retención (EPR), que permite la acumulación de las nanopartículas (NP) terapéuticas en el sitio del tumor, es consecuencia de una vasculatura tumoral permeable y de un drenaje linfático deficiente⁴⁹⁻⁵³. Sin embargo, esta comprensión simplifica en exceso el efecto de la EPR, ya que varios procesos biológicos que se producen durante la administración sistémica del NP, como las interacciones proteínas-NP, la circulación sanguínea, la extravasación e interacción con el microambiente tumoral perivascular (EMT), la penetración en el tejido tumoral y la internalización de las células tumorales, pueden influir en este efecto. Las características de las NP, como el tamaño, la geometría, las propiedades de la superficie, la elasticidad, la rigidez, la porosidad, la composición y el ligando diana, tienen el potencial de modular estos procesos biológicos, influyendo así tanto en el efecto de la EPR como en los resultados terapéuticos⁴⁹. Es crucial reconocer que el conocimiento existente sobre el comportamiento de las NP in vivo depende en gran medida de los datos obtenidos con animales, y que no se ha explorado suficientemente la manera en que esto se traduce en el comportamiento de las NP en humanos. A pesar de las numerosas investigaciones sobre la farmacocinética (PK) de las nanoterapias en varias especies mediante estudios preclínicos y clínicos, solo un pequeño número de estudios han buscado establecer correlaciones entre especies para mejorar la capacidad de predecir la seguridad y la eficacia de las NP en humanos basándose en evaluaciones preclínicas con modelos animales^{49,54-56}.

En segundo lugar, debido a su enorme superficie en relación con su volumen total, los nanomateriales tienen la capacidad de transportar una gran cantidad de agentes terapéuticos y/o de formación de imágenes. Por ejemplo, una nanopartícula de polímero con un diámetro promedio de 70 nm puede contener alrededor de 2000 moléculas de fármaco^{42,57}, mientras que un conjugado polímero-fármaco puede contener solo nueve moléculas de fármaco por molécula^{42,58}. Los nanomateriales tienen una alta capacidad de carga de fármacos, lo que es muy beneficioso para lograr una eficacia terapéutica significativa de los medicamentos contra el cáncer. Además, brindan la posibilidad de modificar la superficie con múltiples fracciones objetivo (como anticuerpos, moléculas pequeñas o péptidos) para combatir el cáncer de manera efectiva. Investigaciones recientes han demostrado que la unión múltiple de un ligando específico mejora significativamente la captación intracelular de nanovehículos funcionalizados con un ligando en las células cancerosas diana. Esto se logra mediante la unión multivalente a los receptores de la superficie celular^{42,59,60}. Como resultado, un sistema

nanoportador con múltiples ligandos dirigidos puede usarse con éxito para dirigirse a los tejidos tumorales con una absorción inespecífica mínima⁴².

Finalmente, los nanomateriales tienen la capacidad de superar numerosas limitaciones de los agentes quimioterapéuticos convencionales. La mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos no se disuelven fácilmente en agua. Un buen ejemplo de fármacos anticancerígenos insolubles en agua es paclitaxel. Debido a su fuerte acción apoptótica sobre las células cancerosas, el paclitaxel se ha utilizado ampliamente en el tratamiento del cáncer de ovario, mama y otros tipos de cáncer^{42,61}. Sin embargo, la escasa solubilidad del paclitaxel dificulta la preparación de formulaciones estables para una terapia anticancerígena efectiva^{42,62,63}. Es importante destacar que los nanovehículos, como las micelas poliméricas y los liposomas, pueden mejorar la solubilidad en agua de estos medicamentos anticancerígenos hidrófobos al integrarlos de manera estable en microambientes hidrófobos^{42,64}. Además, después de la administración sistémica, la encapsulación en estos nanovehículos mejora su biodisponibilidad y eficacia terapéutica en el torrente sanguíneo. Por ejemplo, los medicamentos convencionales de bajo peso molecular se eliminan rápidamente por el riñón, lo que reduce la concentración efectiva en el sitio objetivo^{42,65}. La administración de fármacos incorporados en nanovehículos aumenta significativamente el tiempo de circulación en el torrente sanguíneo para que una cantidad suficiente de fármaco pueda llegar al tejido objetivo, en comparación con estos fármacos de molécula pequeña. La capacidad de los nanomateriales para proporcionar altos niveles de control sobre la toxicidad de los fármacos y los perfiles de liberación también es una ventaja. Los nanovehículos pueden encapsular fármacos citotóxicos de manera estable en su interior, lo que reduce la toxicidad de los fármacos en los tejidos sanos y los protege de la degradación metabólica prematura. Además, se ha investigado un tipo de nanomaterial recientemente descubierto que libera sus cargas terapéuticas en respuesta a señales externas, como la luz, la temperatura, el pH y los entornos tumorales^{42,66,67}. Se prevé que estos nanosistemas mejoren aún más el rendimiento terapéutico de los agentes anticancerígenos mientras mejoran su eficiencia de administración en los tejidos tumorales⁴².

2.1 Síntesis de nanopartículas

Se pueden utilizar diversos métodos para la síntesis de NP, pero estos se dividen generalmente en dos clases principales: el enfoque “bottom-up” y el enfoque “top-down”. Según la operación, la condición de reacción y los protocolos utilizados, estos métodos también se

dividen en varias subclases como se muestra en la Figura 1⁶⁸. El enfoque “top-down” emplea una metodología donde se utiliza un enfoque destructivo, que comienza con una entidad molecular más grande que se desintegra en componentes más pequeños y, posteriormente, transforma estos componentes en nanopartículas apropiadas, mientras que el enfoque “bottom-up” emplea la inversa de esta metodología, según la cual las nanopartículas se derivan de compuestos comparativamente más simples, por lo que se considera un enfoque basado en la construcción^{68,69}. En el enfoque “top-down” se utilizan métodos como la ultrasonicación, la ablación por láser y la descomposición térmica (Fig 2)⁷⁰⁻⁷². Estos métodos requieren una gran cantidad de energía o presión, y es difícil generar NPs de tamaños inferiores a 100 nm⁷³. Debido a las fuerzas disruptivas incontrolables, este proceso no es adecuado para producir NPs uniformes y nanocompuestos de estructura compleja. En el enfoque “bottom-up”, se sintetizan NPs acumulando materiales que van desde átomos hasta grupos y estructuras a nanoescala. La síntesis de NPs generalmente utiliza métodos como la reducción fotoquímica, la precipitación química, la microemulsión, la reducción microbiana e hidrotérmicos^{70,71,73}.

2.2 Influencia de las propiedades fisicoquímicas sobre los nanomateriales

Los principios fundamentales para el diseño de nanomateriales vienen determinados por factores como sus dimensiones, morfología, composición, carga superficial y biocompatibilidad. Las características fisicoquímicas de los nanomateriales desempeñan un papel crucial en su adhesión a las células, sus interacciones, su acumulación y los consiguientes efectos terapéuticos o tóxicos. Por lo tanto, es imperativo adaptar los nanomateriales de manera eficaz para mejorar su aplicabilidad en el campo de la biomedicina. La sección siguiente profundiza en los atributos fisicoquímicos clave de los nanomateriales y las consideraciones que implica su diseño con fines terapéuticos y de diagnóstico (Figura 3)^{74,75}.

2.2.1 Tamaño y forma de las nanopartículas

La forma y el tamaño de los nanomateriales determinan el grado en que se acumulan en los tumores y cómo se distribuyen in vivo. El tamaño de los nanomateriales también afecta cómo las células captan los fármacos y cómo interactúan con ciertos tejidos con fines terapéuticos. Además, la forma y el tamaño de los nanomateriales afectan la estabilidad y la carga del fármaco y su liberación^{75,76}. En investigaciones recientes se demostró que el tamaño y la forma

de las nanopartículas de oro (Au) afectan la eficacia de la transfección de ARN interferente pequeño (ARNsi). Se desarrollaron nanoestructuras de oro de tres tamaños y dos formas (esferas de 13 nm, esferas de 50 nm y estrellas de 40 nm) vinculadas con ARN interferencia pequeño (ARNsi) para comprobar la respuesta *in vitro* de las células de glioblastoma U87 a la expresión de isocitrato deshidrogenasa. Como resultados se obtuvo que la forma y el tamaño de los nanoconstructos no solo afectan la cinética de captación celular, sino también la distribución intracelular, ya que las partículas más grandes (esferas de 50 nm y estrellas de 40 nm) capturaron más partículas que las esferas de 13 nm^{75,77}. En otra investigación, se examinaron la penetración y localización de nanopartículas de Au ultrapequeñas de tamaños comprendidos entre 2 y 15 nm recubiertas con tiopronina en células de cáncer de mama. Se encontró que los tejidos tumorales de ratones tenían una mayor acumulación de nanopartículas más pequeñas^{75,78}. De manera similar, se estudiaron nanopartículas de sílice mesoporosa de tamaños variados (280, 170, 110, 50 y 30 nm) para medir su captación por células HeLa. Se encontró que las células de nanopartículas de sílice mesoporosa de 50 nm tenían la mayor captación, lo que demuestra su idoneidad para ser utilizadas como vehículos portadores de fármacos^{75,79}.

La forma de los nanomateriales es tan importante como su tamaño. En un estudio que buscó determinar si la absorción de nanopartículas de oro en células de mamíferos depende del tamaño y la forma, se determinó que el tamaño y la forma de las nanopartículas de oro (barras y esféricas) tienen un impacto en la absorción de las nanopartículas; se descubrió que las nanopartículas esféricas se absorben mejor que las nanopartículas en forma de barra^{75,80}. Además, para investigar el impacto de la distribución dependiente de la forma, se utilizaron nanopartículas de silicio con formas cuasi-hemisféricas, discoidales y cilíndricas. En comparación con otras formas que tenían biodistribuciones menos variadas, las partículas discoidales se distribuyeron a la mayoría de los órganos probados^{75,81}. En otro estudio, se diseñaron nanopartículas de sílice mesoporosa en varias formas (esfera, varilla y varilla larga) funcionalizadas con isotiocianato de fluoresceína (FITC) e isotiocianato de rodamina B (RITC) para obtener imágenes y medir la captación de nanopartículas de sílice mesoporosa. Los hallazgos indicaron que las barras largas, en comparación con las barras cortas y las formas esféricas, internalizan más fácilmente las células de melanoma humano A375^{75,82}. De lo anterior se deduce que los nanomateriales para aplicaciones terapéuticas deben diseñarse cuidadosamente en cuanto a su tamaño y forma, ya que ambos influyen significativamente en el proceso de absorción de las células y pueden inducir respuestas celulares⁷⁵.

1.2.2 Carga superficial de nanopartículas

La carga superficial de los nanomateriales, al igual que otras características fisicoquímicas, regula su potencia y aplicabilidad en biomedicina. Uno de los principales determinantes de la interacción en la interfaz nano-bio es la carga superficial de las nanopartículas^{74,75}. La carga superficial controla la entrada celular de los nanomateriales^{75,83}. Además, la biodistribución in vivo de las nanopartículas indica que las partículas cargadas negativamente se acumulan de manera más efectiva en las áreas tumorales^{75,84}. De manera similar, se ha investigado la captación celular y el destino in vivo de las nanopartículas micelares; en este caso, las células tumorales captaron las nanopartículas micelares cargadas negativamente. Se descubrió que el mecanismo de internalización se produce a través de una variedad de vías endocíticas, incluidas la endocitosis mediada por clatrina, la endocitosis mediada por caveolae y la macropinocitosis. Además, la distribución in vivo de las nanopartículas demostró que las células hepáticas captaban las nanopartículas altamente cargadas. Sin embargo, la captación fue menos efectiva con partículas cargadas negativamente, lo que demuestra la función de la carga superficial negativa de las nanopartículas, que puede disminuir el aclaramiento indeseable de las células hepáticas^{75,85}. Finalmente, como se ha mencionado anteriormente, la carga superficial tiene un impacto significativo en los procesos de internalización y endocitosis celular^{75,86}.

Debido a la carga negativa de la superficie celular, los nanomateriales cargados positivamente generalmente pueden internalizarse con éxito en las membranas celulares^{75,87}. Este fenómeno puede aprovecharse con fines terapéuticos, utilizando nanopartículas como portadoras de fármacos o genes. El desarrollo de liposomas catiónicos que se dirigen a los tumores que se acumulan en los tejidos tumorales ha dado resultados significativos recientemente^{75,88,89}. Otros hallazgos han demostrado que la carga superficial de la nanopartícula y el tiempo de incubación determinan la internalización de nanopartículas magnéticas en el interior de células HeLa. En particular, las células retienen las nanopartículas magnéticas catiónicas sin causar citotoxicidad^{75,90}. Además, se han creado nanopartículas con carga conmutable, que cambian su carga superficial en respuesta a estímulos externos y mejoran la captación celular^{75,91,92}. De lo que se ha mencionado anteriormente, se puede inferir que la carga superficial de los nanomateriales tiene un impacto en su captación celular y que, dependiendo del tipo de célula y del mecanismo de endocitosis, estas partículas pueden usarse con éxito para tratar el cáncer. Además, es evidente que la distribución de los nanomateriales dentro de la célula está influenciada predominantemente por su carga superficial, una característica que debe diseñarse

cuidadosamente para evitar una internalización inespecífica por parte de las células sanas, lo que permite una funcionalidad específica y, al mismo tiempo, preserva la viabilidad de las células normales⁷⁵.

1.2.3 Funcionalización/química de superficie de las nanopartículas

Para mantener el potencial biomédico de los nanomateriales, es fundamental modificar sus características de agregación y desarrollar una química o corona superficial específica en el exterior de los nanomateriales. Esto se puede lograr mediante su funcionalización o recubrimientos superficiales. La corona de superficie personalizada o la funcionalización de nanomateriales pueden ofrecer numerosas oportunidades fascinantes para el desarrollo controlados de nanoagentes eficaces para usos biomédicos^{74,93,94}. Para reducir la agregación de partículas y su unión no específica, se ha propuesto el diseño y desarrollo de esquemas de modificación de superficie para nanopartículas de sílice en los que se logró un equilibrio estratégico de grupos funcionales de superficie inertes y activos, donde las nanopartículas de sílice se imprimaron en una microemulsión de agua en aceite, luego se cohidrólisis con ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y varios reactivos de organosilano para crear una variedad de modificaciones de la superficie. Además, se ha demostrado que las nanopartículas de sílice dopadas con colorantes fluorescentes se pueden unir fácilmente a moléculas biológicas para chips de ADN u otros usos bioanalíticos, como etiquetas sensibles, reproducibles y fluorescentes^{74,95}. Esto se logra mediante el uso de una estrategia adecuada de modificación de la superficie. Además, otros nanomateriales pueden funcionalizarse a través de la unión con moléculas pequeñas, polímeros y biomoléculas. Esto incluye nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, óxido de zinc, nanotubos de carbono, nanopartículas de oro, nanopartículas de plata y muchos más^{74,93-99}.

En este contexto, numerosos estudios han demostrado que la química de la superficie de los nanomateriales basados en polímeros tiene un impacto significativo en las interacciones celulares de los materiales¹⁰⁰⁻¹⁰². Algunos nanomateriales basados en PLGA se han desarrollado recientemente y han demostrado que tener un recubrimiento adecuado en la superficie de los nanomateriales permite que circulen más tiempo. El aumento del tiempo de circulación también puede resultar en una mayor potencia y actividad antitumoral. Por ejemplo, en ratones, las nanopartículas recubiertas de fármaco inhibieron por completo el tumor de pulmón; esto aumentó la tasa de supervivencia y disminuyó los efectos secundarios en

comparación con el fármaco libre¹⁰³. Para evaluar la captación celular por células Caco-2, se recubrieron nanopartículas de PLGA con alcohol polivinílico (PVA) o vitamina E TPGS. Las nanopartículas de PLGA modificadas fueron captadas por células en el siguiente orden: PLGA recubierto con vitamina E TPGS, PLGA recubierto con PVA y, finalmente, nanopartículas de PLGA desnudas¹⁰⁴. La notable variación entre los diferentes recubrimientos superficiales indica que la modificación química de las nanopartículas es uno de los métodos más efectivos para controlar y limitar las interacciones celulares de los nanomateriales y, por lo tanto, sus efectos biológicos.

La química superficial de las nanopartículas de oro y su posible aplicación en el tratamiento del cáncer han sido objeto de una gran cantidad de investigación^{105,106}. En un estudio se examinó cómo el recubrimiento superficial afecta la toxicidad y la captación celular de las nanobarras de Au. Se descubrió que la captación celular de las nanobarras de Au recubiertos con PDDAC (poli (cloruro de dialildimetilamonio)) depende de la química superficial. De manera similar, las nanopartículas de Au recubiertas con PEG y recubiertas con [Pt(1R,2R-diaminociclohexano) (H_2O)₂] $2NO_3$ fueron captadas y localizadas en las líneas celulares de cáncer de pulmón epitelial y de colon, demostrando un impacto más significativo que el fármaco solo¹⁰⁷. De manera similar, los nanotubos de carbono funcionalizados se utilizan con frecuencia como medios de administración de fármacos para administrar siARN, paclitaxel, doxorubicina y ARN interferente pequeño (siARN)¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

La química de la superficie de los nanomateriales puede controlar los efectos terapéuticos al mismo tiempo que reduce los efectos secundarios no deseados. Además, actualmente existen herramientas disponibles para blindar los nanomateriales con el fin de dirigirlos contra células cancerosas. También se utilizan como ligandos dirigidos anticuerpos, péptidos, proteínas pequeñas, aptámeros, ligandos basados en ácidos nucleicos, moléculas pequeñas y oligosacáridos¹¹¹⁻¹¹⁶. Sin embargo, para una orientación más efectiva hacia las células tumorales, es esencial elegir el tipo de ligando adecuado. Para reducir los efectos de toxicidad no deseados y evaluar su mayor especificidad y sensibilidad después de la modificación, es necesario seguir investigando cuidadosamente los nanomateriales después de su decoración superficial, ya que el destino de las nanopartículas puede verse alterado debido a la conjugación superficial de los ligandos⁷⁵.

En resumen, los mecanismos de captación celular, distribución y naturaleza terapéutica del material están influenciados por características fisicoquímicas como el tamaño, la forma, la carga superficial y la química de la superficie⁷⁵. Además, una variedad de otros factores tiene un impacto significativo en cómo se distribuyen y captan los nanomateriales en las células. La captación y distribución celular también pueden verse influenciadas por una variedad de factores, incluida la pureza de las nanopartículas, la relación superficie-volumen, la composición química, los estados de agregación, los planos cristalinos, la estabilidad, las interacciones nanopartícula-proteína, las condiciones de incubación, los tipos de células, el tratamiento celular y otros factores⁷⁵.

2. Clasificación de los nanomateriales según su configuración/composición estructural

Según su composición, las nanopartículas (NP) se clasifican generalmente en tres clases principales: orgánicas, basadas en carbono e inorgánicas (Figura 3).

3.1 Nanopartículas inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas son aquellas que no constan de constituyentes orgánicos o de carbono, por ejemplo, las NP metálicas, cerámicas y semiconductoras. Las NP metálicas, derivadas de precursores metálicos, pueden ser polimetálicas, bimetálicas o monometálicas¹¹⁷⁻¹¹⁹. Las NP bimetálicas se pueden formar en múltiples capas (núcleo-cubierta) o a partir de aleaciones^{117,119}. Estas NP tienen características eléctricas y ópticas distintivas debido a sus características de resonancia de plasmón de superficie localizada^{68,119}. Además, ciertas NP metálicas tienen características térmicas, magnéticas y biológicas únicas^{119,120}.

Las NP semiconductoras están hechas de materiales semiconductores, que tienen propiedades entre metales y no metales. Estas NP poseen amplios bandgaps (brecha de bandas) y, como resultado, exhiben alteraciones significativas en sus propiedades con la sintonización de bandgaps^{68,119}. Por lo tanto, son materiales cruciales para la fotocatalisis, la fotoóptica y dispositivos electrónicos^{119,121,122}. Las NP cerámicas son sólidos inorgánicos hechos de carbonatos, carburos, fosfatos y óxidos de metales y metaloides, como el calcio y el titanio¹²³. Es común que se sintetizan a través del calor y el enfriamiento posterior, y se pueden encontrar

en formas amorfas, policristalinas, densas, porosas o huecas⁶⁸. Debido a su gran estabilidad y capacidad de carga, se utilizan principalmente en aplicaciones biomédicas^{119,124}. Sin embargo, también se utilizan para otras aplicaciones como catálisis, degradación de colorantes, fotónica y optoelectrónica^{119,123,125}.

3.1.1 Nanopartículas metálicas

Las nanopartículas metálicas se derivan únicamente de precursores metálicos. El aluminio (Al), el cadmio (Cd), el cobalto (Co), el cobre (Cu), el oro (Au), el hierro (Fe), el plomo (Pb), la plata (Ag) y el zinc (Zn) son materiales metálicos que se encuentran frecuentemente utilizados en la síntesis de nanopartículas¹²⁶. Debido a las características bien documentadas de la resonancia de plasmones superficiales localizados (LSPR), estas nanopartículas exhiben propiedades optoelectrónicas distintivas. Las nanopartículas de metales nobles y alcalinos, como el cobre, la plata y el oro, muestran una amplia banda de absorción dentro del rango visible del espectro electromagnético solar^{68,127}. Las excepcionales propiedades ópticas de las nanopartículas metálicas permiten su utilización en varios campos de investigación. La aplicación del recubrimiento con nanopartículas de oro es frecuente en los muestreos con microscopía electrónica de barrido (SEM) para mejorar la conductividad electrónica y facilitar así la adquisición de imágenes SEM de alta resolución⁶⁸.

3.1.2 Nanopartículas de óxidos metálicos

Las nanopartículas de óxido metálico se componen de iones metálicos positivos e iones de oxígeno negativos. El dióxido de silicio (SiO₂), óxido de titanio (TiO₂), óxido de zinc (ZnO) y óxido de aluminio (Al₂O₃) son algunos ejemplos de nanopartículas de óxido metálico que se sintetizan con frecuencia¹²⁸. Estas nanopartículas son ampliamente reconocidas por su mayor capacidad de radiosensibilización y sus propiedades anticancerígenas. La síntesis de nanopartículas de óxido metálico se lleva a cabo para alterar las características de las correspondientes nanopartículas de base metálica. Por ejemplo, las nanopartículas de hierro (Fe) se oxidan instantáneamente a óxido de hierro (Fe₂O₃) en presencia de oxígeno a temperatura ambiente, lo que aumenta su reactividad en comparación con las nanopartículas de hierro (NP)¹²⁹. También, las nanopartículas de ZnO han demostrado una eficacia superior a la hora de atacar células cancerosas específicas. La naturaleza genotóxica de las NP de ZnO presenta una vía prometedora para el desarrollo de agentes anticancerosos más potentes para

aplicaciones terapéuticas. Las modificaciones superficiales de los óxidos metálicos, utilizando carboxilato, ácido oleico y polietilenglicol, permiten la administración de diversos agentes terapéuticos. Estas alteraciones de la superficie mejoran la biocompatibilidad, la reactividad y la biodegradabilidad de los NP al mejorar propiedades como la hidrofiliidad, la citotoxicidad, la alta área de superficie, el gran volumen de poros y el tamaño de los poros, lo que, en última instancia, conduce a una mayor eficacia terapéutica. Debido a su gran potencial para tratar el cáncer, los óxidos metálicos como el óxido de aluminio (Al_2O_3), el óxido de hierro (Fe_2O_3), el óxido de cerio (CeO_2) y el óxido de zinc (ZnO) están ganando popularidad^{129,130}. En particular, el CeO_2 se considera un candidato potencial para la nanomedicina debido a sus características similares a las de las enzimas moduladoras redox. Las nanopartículas de cerio son un candidato potencial para el diagnóstico y tratamiento del cáncer debido a su capacidad para imitar varios procesos redox, lo que les permite eliminar especies reactivas de oxígeno como catalasa, superóxido dismutasa, peroxidasa, fosfotriesterasa, fosfatasa y oxidasa¹²⁹⁻¹³².

3.1.3 Puntos cuánticos

Los puntos cuánticos (QD) son nanopartículas o nanocristales compuestos de materiales semiconductores que varían de 2 a 10 nanómetros de diámetro^{133,134}. Sus características excepcionales los distinguen de los tintes fluorescentes convencionales. Los puntos cuánticos muestran un brillo significativamente mayor, una fotoestabilidad mejorada, espectros de excitación amplios y espectros de emisión estrechos^{135,136}. Estas características son particularmente ventajosas para la obtención de imágenes, ya que permiten la estimulación de varios colores utilizando una sola fuente de luz^{135,136}. Además, los puntos cuánticos tienen estados de excitación prolongados, lo que facilita la diferenciación de su fluorescencia del fondo^{135,137}. Para lograr la solubilidad, los puntos cuánticos pueden conjugarse con moléculas anfifílicas o polisacáridos, encapsularse en micelas o someterse a un intercambio de ligandos con grupos tioles^{135,137}. Su pequeño tamaño, junto con el efecto mejorado de permeabilidad y retención (EPR), permiten una penetración eficiente en los tejidos; sin embargo, el recubrimiento superficial con polietilenglicol (PEG) es esencial para evitar las respuestas inmunitarias y prolongar el tiempo de circulación^{135,136}. Los puntos cuánticos funcionalizados con anticuerpos específicos de tumores se han utilizado para obtener imágenes de diversos tipos de cáncer^{135,137}. Su capacidad para absorber una amplia gama de longitudes de onda y emitir un espectro estrecho es particularmente ventajosa, ya que permite reducir los costos y simplificar el análisis de datos sin necesidad de amplificar la señal. Si bien la cuantificación de

señales es factible, la comparación directa entre señales individuales sigue siendo un desafío^{135,138}. Los puntos cuánticos pueden servir como agentes teranósticos para la administración de fármacos y la obtención de imágenes simultáneas^{135,139}. No obstante, la utilización de puntos cuánticos en aplicaciones médicas plantea cuestiones de seguridad, especialmente en lo que respecta a la posible liberación de iones de cadmio altamente tóxicos del núcleo en condiciones específicas. Este problema puede mitigarse mediante técnicas de encapsulación adecuadas o mediante la sustitución por elementos alternativos como compuestos sin silicio, carbono o cadmio^{135,136}.

3.2 Nanomateriales orgánicos

Esta clase comprende NP que están hechas de proteínas, carbohidratos, lípidos, polímeros o cualquier otro compuesto orgánico^{119,140}. Los ejemplos más destacados de esta clase son los dendrímeros, los liposomas, las micelas y los complejos proteicos como la ferritina. Estas NP normalmente no son tóxicas, son biodegradables y, en algunos casos, por ejemplo, en el caso de los liposomas, pueden tener un núcleo hueco. Las NP orgánicas son sensibles a la radiación térmica y electromagnética, como el calor y la luz^{119,120}. Además, a menudo se forman mediante interacciones intermoleculares no covalentes, lo que los hace más lábiles por naturaleza y ofrece una ruta para su eliminación del cuerpo^{119,141}. Existen diferentes parámetros que determinan el campo potencial de aplicación de las NP orgánicas, por ejemplo, composición, morfología de la superficie, estabilidad, capacidad de carga, etc. Hoy en día, las NP orgánicas y en la terapia del cáncer^{119,120,142}.

Durante la última década, se han utilizado principalmente en el campo biomédico en la administración dirigida de fármacos. Estas nanopartículas permiten el atrapamiento y la liberación controlada de la carga útil, lo que puede mejorar significativamente la eficacia terapéutica del fármaco administrado y reducir sus efectos secundarios. La biodegradabilidad y la biocompatibilidad son características de numerosas nanopartículas orgánicas que las convierten en candidatos muy atractivos como portadores de fármacos^{75,107}. La emulsificación, la nanoprecipitación y el secado son los métodos más comunes para fabricar NP orgánicas con aplicaciones de administración de fármacos. Además, se ha demostrado que varios nanoportadores orgánicos poseen propiedades de respuesta a estímulos que pueden mediar la entrega de carga terapéutica a sitios específicos del cuerpo, como los tejidos cancerosos. Estos

nanoportadores inteligentes liberan diferentes cantidades de su carga útil ante variaciones en un factor específico como el pH, la luz o el potencial redox⁷⁵.

3.2.1 Liposomas

Uno de los nanomateriales más estudiados son los liposomas, que son esferas a nanoescala compuestas por membrana bicapa de fosfolípidos naturales o sintetizados y núcleos en fase acuosa^{134,143}. Debido a la anfifilicidad de los fosfolípidos, los liposomas se forman espontáneamente¹⁴³, lo que permite que los fármacos hidrófilos permanezcan preferentemente en el liposoma monocapa mientras que los hidrófobos se forman antes del liposoma multicapa^{134,144}. Algunos fármacos podrían incorporarse a liposomas intercambiándolos del tampón ácido al tampón neutro. Los fármacos neutros también pueden transportarse en liposomas, pero debido a la escasa avidez por los ambientes ácidos, no se liberan fácilmente desde el interior de los liposomas^{134,145}. Otros mecanismos de administración de fármacos son la combinación de fármacos saturados con disolventes orgánicos para formar liposomas¹⁴³. Bajo la influencia del efecto EPR¹⁴⁵, las vesículas de tamaño alrededor de 4000 kDa o 500 nm pueden ingresar al tumor a través de los espacios en los vasos¹⁴⁴. En los tumores pueden fusionarse con las células, internalizarse por endocitosis y liberar fármacos en el espacio intracelular¹⁴⁴. En el caso del pH apropiado, potencial redox, ultrasonido y bajo el campo electromagnético, el liposoma también puede liberar el fármaco a través de una actividad mediada por ligando pasivo o activo^{134,144}. La terapia dirigida tiene ventaja en el sistema vascular, las micrometástasis y los cánceres de la sangre¹⁴⁶. Se ha demostrado que la vida media del liposoma se ve afectada por el tamaño. Los liposomas de hasta 100 nanómetros penetran fácilmente en el tumor y permanecen más tiempo, mientras que la vida media de los liposomas más grandes es más corta porque el sistema de fagocitos mononucleares los reconoce y elimina fácilmente¹³⁴. Los anticuerpos unidos a liposomas se dirigen a antígenos específicos de tumores para garantizar una orientación activa y luego transportar los fármacos al tumor. Con muchos beneficios farmacocinéticos, algunos fármacos liposomales están aprobados para terapia clínica. Por ejemplo, se han utilizado formas liposomales de adriamicina para el tratamiento del cáncer de ovario metastásico, donde han demostrado un beneficio clínico apreciable¹³⁴.

3.2.2 Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas son nanopartículas coloidales en las que las moléculas terapéuticas se encapsulan, adsorben o conjugan en la matriz polimérica. Estas nanopartículas se pueden sintetizar utilizando polímeros sintéticos y naturales, y se han utilizado ampliamente en aplicaciones de administración de fármacos^{147,148}. Estas nanopartículas se pueden personalizar para diversas aplicaciones biomédicas debido a sus características únicas, como la solubilidad, estabilidad y acumulación preferencial de los fármacos¹⁴⁹. Las nanopartículas poliméricas sirven como una plataforma versátil para administrar medicamentos debido a su diferente composición química, carga y estructura física. Además, han ganado importancia comercial debido a su cinética de liberación de fármacos ajustable. Los medicamentos se pueden administrar de manera eficiente utilizando nanopartículas poliméricas dirigiéndose de forma activa o pasiva a las células cancerosas. También se ha explorado la focalización específica de tumores en la superficie de las células cancerosas para erradicar las células tumorales. Se han utilizado varios ligandos, como anticuerpos, proteínas, péptidos, aptámeros y moléculas pequeñas, para atacar células específicas¹⁵⁰. El objetivo de las nanopartículas en las células da como resultado una entrega de cargas altamente específica, lo que da como resultado altas concentraciones del agente terapéutico dentro de la célula. Varios estudios han demostrado una actividad antitumoral mejorada. Se han informado y empleado nanopartículas de ácido poliláctico (PLA) de superficie modificada para la administración de docetaxel (DTX) como un sistema de administración de fármacos dirigido para el tratamiento del cáncer de hígado¹⁵¹. Se descubrió que la galactosamina cargada con docetaxel combinada con nanopartículas modificadas con polidopamina sintetizadas a partir de D-a-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato-poli(lactida) (Gal-pD-TPGS-PLA/NPs) inhibe el crecimiento de células HepG2 de manera más efectiva que TPGS -PLA/NP, pD-TPGS-PLA/NP y una formulación de docetaxel clínicamente disponible (Taxotere®). Los ratones desnudos BALB/c portadores de tumores hepáticos trasplantables in vivo tratados con Gal-pD-TPGS-PLA/NP cargados con docetaxel mostraron una notable inhibición del crecimiento tumoral en comparación con otras nanoformulaciones y Taxotere® libre. Los autores han sugerido que el efecto antitumoral de las nanopartículas de ácido poliláctico cargadas con docetaxel modificado en la superficie fue el resultado de la administración dirigida a las células HepG2¹⁵¹.

3.2.3 Dendrimeros

Los dendrímeros representan una categoría de macromoléculas conocidas por sus estructuras hiperramificadas y adaptadas. Una de las características clave de los dendrímeros es la presencia de superficies muy ramificadas que pueden modificarse fácilmente. Estas macromoléculas suelen tener un diámetro que oscila entre 1 y 10 nm, y algunas variantes más grandes se extienden hasta 14 a 15 nm. Las moléculas de dendrímeros están conformadas por un núcleo central que encapsula de forma no covalente los fármacos terapéuticos, una estructura interna dendrítica y una superficie externa funcional conjugada con un grupo¹⁵². Se han diseñado numerosos dendrímeros específicamente para el tratamiento del cáncer, tales como la poliamidoamina (PAMAM), la polipropilenimina (PPI), el polietilenglicol (PEG), el bis-MPA (ácido 2,2-bis (hidroximetil) propiónico), el 5-ALA (ácido 5-aminolevulínico) y la tetraetilenamina (TEA) (trietanolamina)¹⁵². La arquitectura distintiva de los dendrímeros ofrece varias ventajas en comparación con los nanomateriales convencionales, incluida una mayor solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos hidrófobos, un control preciso del peso molecular, patrones de ramificación adaptables, un índice de polidispersidad bajo y un rango estrecho de tamaños moleculares. Debido a su capacidad para interactuar con los ácidos nucleicos, los dendrímeros se consideran candidatos prometedores para suministrar ácidos nucleicos de forma eficaz, en particular los dendrímeros catiónicos con superficies cargadas positivamente¹⁵².

3.2.4 Nanomicelas

Las micelas representan una categoría de materiales nanoestructurados generados mediante el autoensamblaje de moléculas anfifílicas en soluciones acuosas por encima de una concentración crítica específica conocida como concentración micelar crítica. Estructuralmente, estas micelas suelen consistir en una estructura de núcleo y cubierta hecha de copolímeros de bloques anfifílicos. Las nanomicelas, por otro lado, son materiales excepcionales y adaptables capaces de transportar moléculas de soluto hidrófilas e hidrófobas de estructuras variables^{153,154}. Presentan un gran potencial como nanotransportadores, con una capacidad notablemente alta para cargar agentes quimioterapéuticos diseñados para atacar con precisión los sitios del cáncer¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Con un tamaño que oscila entre 10 y 100 nm, las micelas permiten una penetración y una endocitosis significativas de las células del cáncer, al tiempo que minimizan las interacciones inespecíficas con las células normales. Las nanomicelas poseen características distintivas, tienen la capacidad de penetrar y acumularse en áreas con

vasculaturas permeadas, como los tumores y los tejidos inflamados. Además, presentan una mayor biocompatibilidad, estabilidad in vivo, la capacidad de incorporar varios agentes quimioterapéuticos hidrófobos y una circulación prolongada en el torrente sanguíneo¹⁵³. En un estudio, se diseñaron micelas poliméricas dirigidas a folato cargadas con DTX, pegiladas, multifuncionales, sensibles al pH, conocidas como DTX/FA-PEG-HEP-CA-TOC, para el tratamiento del cáncer de ovario. Las micelas multifuncionales cargadas con DTX, que consisten en un polímero biocompatible con propiedades antitumorales inherentes, se sintetizaron y formularon utilizando la técnica de diálisis. Los resultados revelaron que las micelas sensibles al pH dirigidas al folato mostraron una mayor eficacia anticancerosa del DTX en las células del cáncer de ovario humano en comparación con el DTX libre y las micelas no diana, debido al proceso de endocitosis mediada por los receptores de FA. La investigación farmacocinética realizada en ratones BALB/c demostró que las micelas DTX/FA-PEG-HEP-CA-TOC mostraban un tiempo de circulación prolongado en el torrente sanguíneo, lo que podría aumentar la acumulación del fármaco en las células tumorales al aprovechar tanto el efecto EPR como los mecanismos de direccionamiento activo. Estos hallazgos ofrecen información fundamental sobre la utilización de micelas poliméricas biocompatibles que responden al pH y actúan sobre el folato para la administración precisa de los agentes anticancerosos¹⁵⁷.

3.3 Nanomateriales a base de carbono

La clase comprende nanopartículas (NP) compuestas exclusivamente por átomos de carbono. Entre los ejemplos más destacados de esta categoría figuran el grafeno, los fullerenos y los nanotubos de carbono. Las NP basadas en carbono combinan los atributos únicos de los enlaces de carbono hibridados con el sp² con las extraordinarias características fisicoquímicas a nanoescala. Debido a su excepcional conductividad eléctrica, robustez, afinidad electrónica, propiedades ópticas, comportamiento térmico y capacidades de sorción, las NP a base de carbono encuentran aplicaciones en diversos campos, como la administración de fármacos, el almacenamiento de energía, la bioimagen, los dispositivos fotovoltaicos y las aplicaciones de detección ambiental para monitorear ecosistemas microbianos o detectar patógenos microbianos¹⁵⁸.

3.3.1 Nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono (CNT) se pueden clasificar en dos tipos según su estructura y diámetro: CNT de pared simple (SWNT) y CNT de pared múltiple (MWNT). Los SWNT están compuestos de grafeno cilíndrico monolítico, mientras que los MWNT están compuestos de grafeno concéntrico¹⁵⁹. Las propiedades físicas y químicas de los nanotubos de carbono, como el área de superficie, la resistencia mecánica, las propiedades de los metales y la conductividad eléctrica y térmica, los convierten en candidatos adecuados para diversas aplicaciones biomédicas a gran escala^{159,160}. Una propiedad adicional de los nanotubos de carbono es su capacidad para absorber la luz de la región del infrarrojo cercano (NIR), lo que provoca un calentamiento debido al efecto térmico, que puede atacar las células tumorales^{159,161}. Los nanotubos de carbono naturales facilitan la penetración no invasiva de las biopelículas y se consideran vehículos eficaces para transportar diferentes moléculas de fármacos a las células vivas^{159,162}. En consecuencia, fármacos como el paclitaxel se incorporan a los nanotubos de carbono y se utilizan para el tratamiento del cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*^{159,163}.

La combinación de propiedades estructurales, electrónicas y ópticas de los CNT ofrece numerosas oportunidades para el avance de nanoherramientas de nueva generación para aplicaciones de biodetección, particularmente en la detección de marcadores de enfermedades. Las propiedades electrónicas de los CNT son ideales para la transducción de señales electroquímicas, amperométricas, impedométricas o con efecto de campo. Además, sus propiedades ópticas y su capacidad para penetrar las membranas biológicas los convierten en candidatos prometedores para el desarrollo de sensores de imágenes fotoacústicas¹⁶⁴. La importante área específica de los CNT es ventajosa para las aplicaciones de biodetección, ya que permiten la conjugación o la formación de complejos de numerosos grupos de receptores, lo que mejora el reconocimiento de los objetivos y reduce los umbrales de sensibilidad de la detección. De esta manera, los CNT representan nanoestructuras versátiles y multifuncionales con potencial para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Pueden funcionar como biosensores biomarcadores del cáncer, ofreciendo una microfabricación rentable y de alta sensibilidad y fiabilidad. Además, los CNT pueden cargarse con fármacos contra el cáncer con fines terapéuticos en oncología, utilizarse en la ablación fototérmica de tumores y emplearse para obtener imágenes moleculares fotoacústicas de células cancerosas¹⁶⁴.

3.3.2 Grafeno

El grafeno es un cristal bidimensional compuesto por átomos de carbono planos hibridados sp^2 organizados en una red en forma de panal. La integridad estructural de la monocapa del grafeno se mantiene gracias a unos sólidos enlaces C-C en el plano S, mientras que sus enlaces p fuera del plano dan lugar a una nube de electrones deslocalizada. Las excepcionales características magnéticas, ópticas, térmicas, mecánicas y electrónicas del grafeno han impulsado su utilización en diversas disciplinas científicas. Este nanomaterial exhibe propiedades notables que facilitan su integración directa en materiales híbridos, semiconductores, transistores, dispositivos fotovoltaicos, sensores y matrices¹⁶⁵. Los nanomateriales de la familia del grafeno (GFN) se pueden clasificar en dos grupos principales según su origen: grafeno modificado químicamente y grafeno funcionalizado. Las modificaciones químicas se aplican a la estructura básica del grafeno durante su síntesis o mediante tratamientos químicos posteriores, lo que da como resultado derivados que tienen como objetivo mejorar propiedades como la dispersabilidad y la luminiscencia. Los miembros destacados del grupo del grafeno modificado químicamente incluyen el óxido de grafeno (GO), el GO reducido (rGO), las nanocintas de grafeno (GNR), el grafeno multicapa y los puntos cuánticos de grafeno (GQD), que se utilizan ampliamente en la nanotecnología para diversas aplicaciones. Por el contrario, el grafeno funcionalizado implica el grafeno o sus variantes modificadas químicamente combinadas con otras moléculas mediante adsorción física o enlaces covalentes para introducir nuevas funcionalidades o mejorar la compatibilidad con el entorno de trabajo. El grafeno se ha unido a varias moléculas, como polímeros, ssDNA, péptidos y proteínas, y también se ha integrado con diferentes nanomateriales, como puntos cuánticos (QD) y nanopartículas magnéticas. Este proceso de funcionalización da como resultado características adicionales en los GFN, como la dispersabilidad acuosa, la biocompatibilidad, la magnetización y la fluorescencia¹⁶⁵.

Los nanomateriales a base de grafeno, como el GO y el rGO, exhiben un gran potencial en la terapia del cáncer, ya sea que se utilicen como vehículos para la administración de fármacos o como componentes activos, principalmente debido a sus excepcionales atributos fisicoquímicos. Su considerable superficie ofrece al GO/rGO una capacidad considerable de carga de fármacos. La presencia de grupos que contienen oxígeno permite modificar el GO/rGO con diversas funciones, como, por ejemplo, ligandos, polímeros y otros nanomateriales. Además, la naturaleza hidrófila del GO puede mejorar la solubilidad en agua de los fármacos hidrófobos al alojarlos en su superficie¹⁶⁶. En cuanto a las aplicaciones de la terapia fototérmica, el GO y el rGO muestran notables efectos fototérmicos, ejemplificados por la alta absorción del infrarrojo cercano (NIR) y la eficiente conversión fototérmica. Estos

atributos permiten al GO y al rGO crear sinergias con otros enfoques contra el cáncer para mejorar la eficacia. Sin embargo, las posibles toxicidades e interacciones entre el GO y el rGO con las proteínas séricas limitan su utilidad práctica. Las alteraciones de la superficie, la reducción del tamaño y la mejora de la solubilidad en agua representan posibles estrategias para mitigar la toxicidad. Además, la biodegradación y la eliminación de los nanomateriales a base de grafeno son factores críticos que deben evaluarse cuidadosamente antes de la implementación clínica¹⁶⁶.

3.2.3 Fullerenos

El fullereno (C60), se caracteriza por una configuración de sesenta átomos de carbono que forman una estructura esférica(C60)¹⁶⁷. El fullereno y sus derivados han demostrado ser prometedores como portadores de fármacos destinados al tratamiento del cáncer localizado¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Si bien el C60 inalterado ha demostrado la capacidad de crear formulaciones nanocristalinas con propiedades biológicas, la mayoría de los investigadores se han centrado principalmente en la exploración de fullerenos funcionalizados o modificados químicamente, que adquieren solubilidad en ambientes acuosos o disolventes biocompatibles, lo que mejora su adaptabilidad¹⁶⁷. La combinación de los derivados del C60 con potentes medicamentos contra el cáncer de eficacia clínica reconocida representa una estrategia notable para conferir atributos específicos y obtener formulaciones mejoradas. Un conjugado de paclitaxel con C60 desarrollado por Wilson y sus colegas como medicamento de liberación sostenida para la administración liposomal en aerosol del paclitaxel en el tratamiento del cáncer de pulmón mostró una eficacia antitumoral comparable a la del paclitaxel libre en estudios in vitro, lo que sugiere un mayor potencial terapéutico in vivo¹⁶⁸. La eficacia terapéutica in vitro del C60 cargado de paclitaxel para suprimir la proliferación de células del cáncer de mama MCF-7 estuvo a la par con la de Abraxane, una formulación de paclitaxel unida a albúmina de nanopartículas disponible en el mercado. Cabe destacar que los fullerenos cargados de paclitaxel mostraron una eficacia similar a la del Abraxane en los experimentos de viabilidad celular, mientras que los fullerenos vacíos no resultaron tóxicos¹⁶⁸.

Por otro lado, el fullereno (C60) también ha demostrado una alta eficacia en la producción de oxígeno singlete tras la exposición a la luz, lo que sugiere un posible impacto fotodinámico en los tumores siempre que se acumule dentro del tejido tumoral. Por esto, en un estudio realizado

sobre el efecto fotodinámico del fullereno sobre el tumor, exploraron la orientación tumoral realizando modificaciones químicas en el C60, insoluble en agua, mediante la incorporación de polietilenglicol (PEG), no solo para conferirle solubilidad en agua sino también para aumentar sus dimensiones moleculares. Tras la administración intravenosa en ratones con masas tumorales en la región subcutánea, el compuesto C60-PEG mostró una mayor acumulación y una retención prolongada en el tejido tumoral en comparación con los tejidos normales, y posteriormente se excretó sin que se acumulara en ningún órgano específico. Tras la administración intravenosa del conjugado de C60-PEG o Photofrin a ratones portadores de tumores, seguida de la exposición del sitio del tumor a la luz visible, se observó una supresión en la expansión de la masa tumoral, y el conjugado C60 mostró una influencia supresora más potente que la de Photofrin. El análisis microscópico reveló que la inyección del conjugado, junto con la exposición a la luz, provocó una inducción pronunciada de necrosis tumoral, sin dañar la piel normal circundante. Estas observaciones subrayan que el C60 modificado con PEG es un agente candidato para la terapia tumoral fotodinámica¹⁶⁹.

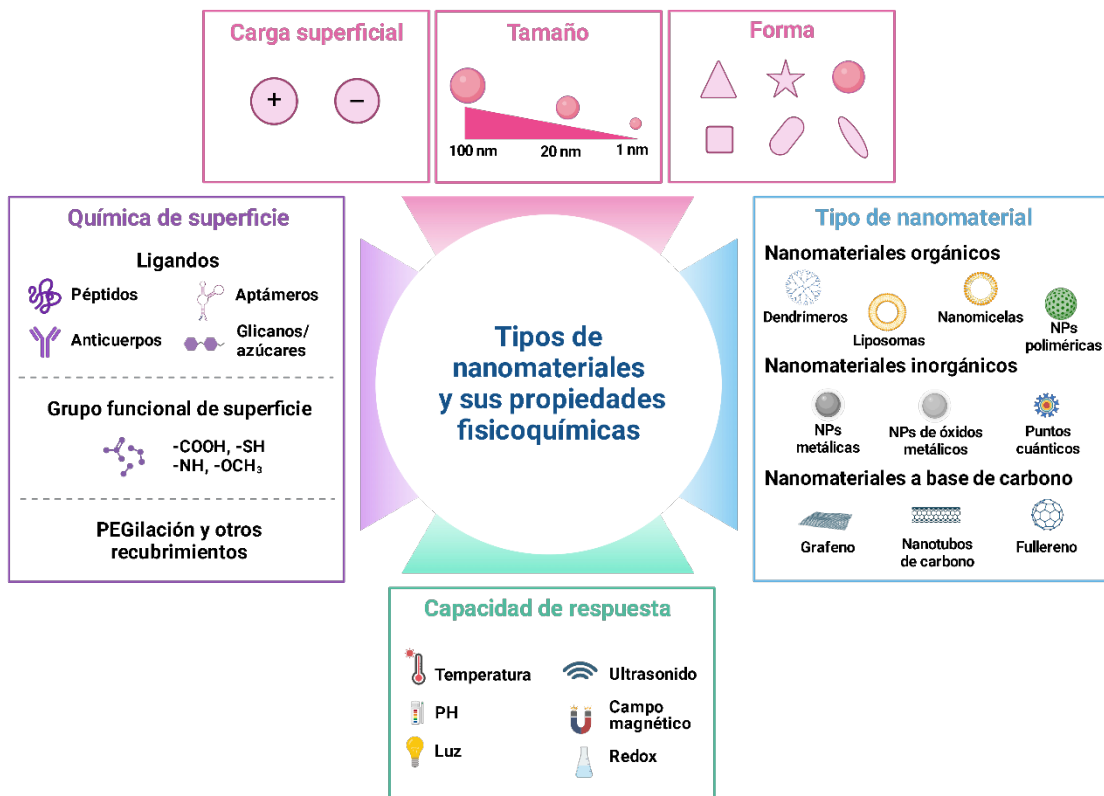


Figura 4. Representación esquemática de los tipos de nanomateriales y sus propiedades fisicoquímicas.

3. Nanotecnología aplicada la diagnostico del cáncer tipo carcinoma

La detección oportuna del cáncer es esencial para el tratamiento y el control efectivo de la enfermedad. Actualmente hay varios métodos disponibles para el diagnóstico del cáncer, que abarcan la evaluación física, las modalidades de diagnóstico por imágenes (como la radiografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones), la biopsia y los exámenes de laboratorio (incluidos los análisis de sangre y orina)^{170,171}. Las estrategias de diagnóstico existentes han mejorado notablemente la precisión y la rapidez de la detección del cáncer, lo que ha facilitado el inicio rápido del tratamiento y ha mejorado los resultados de los pacientes. No obstante, sigue existiendo una demanda de técnicas de diagnóstico más precisas y no invasivas, además de la formulación de enfoques individualizados que tengan en cuenta las características distintivas del cáncer de cada paciente^{170,172}.

Los avances recientes en los biomarcadores de imágenes y la radiómica han convertido a las nanopartículas (NP) en herramientas eficaces para la evaluación no invasiva de la enfermedad^{173,174}. Estas técnicas facilitan un examen exhaustivo del microambiente tumoral (TME) y sus cambios temporales. Además, muchas características del tumor se pueden visualizar mediante diferentes modalidades de diagnóstico por imágenes. Las imágenes desempeñan un papel crucial en el diagnóstico, la caracterización y el tratamiento de los tumores, ya que mapean espacialmente las características clave del cáncer y la heterogeneidad de los tumores^{174,175}. Por lo general, los agentes de contraste para bioimágenes se desarrollan para centrarse específicamente en el área de interés, lo que ayuda a distinguir entre tejidos sanos y enfermos. Los agentes de contraste tradicionales para imágenes biomédicas suelen ser moléculas pequeñas con tiempos de circulación cortos, una focalización inespecífica y posibles efectos tóxicos en los órganos sanos^{174,176}. Los nanomateriales han mejorado la obtención de imágenes biomédicas y el diagnóstico debido a sus propiedades activas, pasivas y de orientación específica, así como a su capacidad para mantener una circulación prolongada y una mayor acumulación de agentes de contraste en los tejidos tumorales, lo que permite la detección temprana del cáncer^{174,177}.

Además, las NP se pueden utilizar para detectar biomarcadores tumorales específicos. La identificación de biomarcadores tumorales específicos es crucial pero difícil para el diagnóstico

precoz del cáncer, y se han explorado las NP para amplificar estas señales¹⁷⁴. El uso de las nanopartículas en la detección del cáncer ha suscitado gran atención debido a su rentabilidad y su versatilidad para identificar diversos tipos de cáncer, capturando marcadores específicos del cáncer, como los antígenos tumorales circulantes, el ADN, diferentes tipos de células (como las células tumorales circulantes) y los exosomas^{170,178}. En comparación con los métodos actuales de diagnóstico del cáncer, los ensayos basados en la nanopartículas exhiben una selectividad y una sensibilidad superiores, lo que permite la identificación temprana de los cánceres y, en consecuencia, un mejor pronóstico^{170,179}. Los biomarcadores del cáncer se pueden identificar en los tejidos, la sangre y los fluidos corporales, incluidas la orina y la saliva. El descubrimiento temprano de los biomarcadores puede verse obstaculizado por varios obstáculos, como sus bajas concentraciones en los fluidos corporales y la heterogeneidad^{170,180}. Sin embargo, gracias a su capacidad de focalización precisa con una alta sensibilidad y selectividad, las NP pueden mejorar los biosensores para realizar diagnósticos precisos¹⁷⁰. Por ejemplo, se han desarrollado nano-genosensores para amplificar las señales del miARN 21, un conocido biomarcador del cáncer de mama^{174,181}, mientras que los nanoinmunosensores se han utilizado para detectar antígenos cancerosos de alta sensibilidad en muestras de plasma de pacientes con cáncer de mama^{174,182}. A continuación, se discute las modalidades de imagen más relevantes en los últimos años.

4.1 Imágenes de fluorescencia (FI)

La obtención de imágenes fluorescentes de células cancerosas *in vitro* o la obtención de imágenes fluorescentes de tejido tumoral *in vivo* implican la utilización de un agente fluorescente capaz de unirse específicamente a las células cancerosas. Históricamente, los investigadores han utilizado tintes fluorescentes como el isotiocianato de fluoresceína (FITC), la rodamina B y la R-ficoeritrina, que normalmente se dirigen a las proteínas de interés mediante conjugados de anticuerpos para la obtención de imágenes celulares. A pesar de su uso frecuente en la obtención de imágenes *in vivo*, muchos de estos agentes fluorescentes exhiben limitaciones, como la citotoxicidad y la necesidad de utilizar fijadores tisulares adicionales^{183,184}. En los últimos años, los puntos cuánticos semiconductores (QD), nanocristales compuestos de materiales como el seleniuro de cadmio (CdSe), el sulfuro de cadmio (CdS), el seleniuro de zinc (ZnSe) y el sulfuro de zinc (ZnS), se han convertido en componentes cruciales en la bioimagen y el etiquetado por fluorescencia. Estos QD presentan características ópticas y electrónicas notables, que incluyen un brillo de señal mejorado,

espectros de emisión limitados, emisiones de luz ajustables, amplio rango de excitación en luz visible, vida útil prolongada de la fluorescencia y un blanqueamiento óptico mínimo^{184,185}. Estas propiedades contribuyen a mejorar el diagnóstico y el pronóstico del cáncer, además de permitir la observación en tiempo real de los tejidos cancerosos^{184,186}. Los puntos cuánticos suelen ser ultrapequeños (oscilan entre 1,5 y 10 nm) con un bandgap intrínseco, lo que permite a los electrones pasar de la banda de valencia a la banda de conducción tras la absorción de la luz. En comparación con los tintes tradicionales, los QD ofrecen un amplio rango de longitud de onda de excitación, pero un rango de longitud de onda de emisión estrecho, lo que permite el uso de una sola fuente de luz para excitar varios QD. Además, la longitud de onda de emisión de los QD se puede ajustar modulando su tamaño y composición, una capacidad que no es factible con los tintes orgánicos. Los QD personalizables con longitudes de onda de excitación y emisión específicas pueden servir como sondas específicas para detectar el cáncer al unir anticuerpos específicos contra el cáncer^{184,186-188}.

Las sondas moleculares de imágenes en el infrarrojo cercano (NIR-II) desempeñan un papel crucial en la detección clínica de biomarcadores tumorales con alta sensibilidad, en la monitorización de la vasculogénesis tumoral y en la predicción de la invasividad y el pronóstico del tumor¹⁸⁹. En el ámbito de las imágenes por fluorescencia, es fundamental que las longitudes de onda de excitación y absorción se encuentren dentro de la ventana óptica del infrarrojo cercano (NIR) para permitir una detección eficaz de las señales. Por lo general, el rango óptimo se identifica entre 700 y 750 nm para las longitudes de onda de excitación y entre 750 y 800 nm para las longitudes de onda de emisión^{190,191}. Sin embargo, el uso de imágenes NIR-II por sí solo proporciona una representación bidimensional limitada del objetivo, lo que puede llevar a una caracterización inexacta del objetivo debido a la falta de información espacial detallada¹⁸⁹. A pesar del uso prolongado de la fluorescencia en el análisis de biomarcadores, los inmunoensayos y el diagnóstico por imágenes, existen ciertas limitaciones, como las relacionadas con el rango de longitud de onda, el fotoblanqueo y la autoextinción de la fluorescencia. Por lo tanto, existe una tendencia creciente a emplear técnicas de diagnóstico por imágenes de modalidad dual o incluso multimodalidad. La incorporación de las nanopartículas fluorescentes (NP) puede ayudar a abordar algunas de estas limitaciones, ya que suelen estar formadas por múltiples entidades fluoróforas, lo que aumenta la emisión fotoluminiscente. Además, su encapsulación en la estructura de las partículas proporciona una mejor estabilidad, reduce el fotoblanqueo y disminuye la toxicidad^{190,192}. La utilización de fluoróforos orgánicos para la obtención de imágenes por fluorescencia en la ventana NIR II

presenta importantes ventajas, aunque presenta inconvenientes, como un rendimiento cuántico de fluorescencia relativamente bajo (inferior al 2%). Se llevó a cabo una investigación para diseñar un sistema que emplease NP orgánicas (NP L1013) con un rendimiento cuántico de fluorescencia elevado, del 9,9%. Este sistema facilitó con éxito la visualización no invasiva en tiempo real de las extremidades posteriores y los vasos sanguíneos de los ratones con una densidad de potencia baja y un tiempo de exposición corto. Además, demostró su capacidad para identificar la patología tumoral con una proporción entre el tumor y el tejido normal de $11,7 \pm 1,3$, lo que demuestra su potencial para aplicaciones de imágenes ópticas^{190,193}. La ventana NIR IIB (1500—1700 nm) se considera ideal para la obtención de imágenes ópticas de tejidos profundos, pero presenta desafíos similares a los de otros rangos de NIR, como la falta de sondas brillantes y biocompatibles. La introducción de NP de tierras raras de fase cúbica (fase α) a base de erbio (ErNPs), funcionalizadas con una capa de polímero hidrófilo reticulado que se unió al anticuerpo anti-PF-L1, permitió obtener imágenes moleculares del PD-L1 en un modelo de ratón de cáncer de colon. Este método permitió obtener una relación entre la señal del tumor y el tejido normal de aproximadamente un 40% y una duración de la luminiscencia de unos 4,6 ms, lo que facilitó la obtención simultánea de imágenes del nanocomplejo. La capa funcionalizada reticulada facilitó aún más la excreción del nanocomplejo en un 90% en un período de dos semanas, con una toxicidad mínima observada en ratones^{190,194}.

En los últimos tiempos, se han investigado nanosondas de imágenes ópticas como agentes de contraste en el campo de la imagen biomédica. Estas nanosondas desempeñan un papel crucial a la hora de permitir la detección temprana, el diagnóstico preciso y la monitorización de los tratamientos tanto a nivel celular como molecular. Se ha desarrollado una categoría específica de nanosondas conocidas como PLNP para aplicaciones en imágenes biomédicas, incluidas las imágenes por bioluminiscencia y fluorescencia. Esto se debe a su capacidad para ajustar las propiedades ópticas a través de diversos factores químicos y físicos, como la composición, el tamaño y las características de la superficie^{190,195}. El mecanismo de fotoluminiscencia (PL) consiste en irradiar luz a los materiales de PL, lo que hace que se carguen hasta que cese la excitación, lo que finalmente resulta en la emisión de luz^{190,196}. Los estudios iniciales sobre bioimágenes han demostrado que las PLNP ofrecen beneficios, como una alta relación señal/ruido, una sensibilidad superior, una penetración profunda en los tejidos y una interferencia mínima por parte de la autofluorescencia tisular^{190,197,198}. Por otro lado, en un estudio desarrollaron nuevas sondas con nanoclusters de oro yodado (AuNCS@BSA-I) para obtener imágenes de fluorescencia y tomografía computarizada de modo dual para visualizar

los tumores malignos de tiroides^{199,200}. La relación de fondo de la señal de AuNC@BSA-I en el tejido tiroideo normal muestra un patrón de «entrada rápida y salida lenta», mientras que, en los tumores tiroideos, se observa una señal de fluorescencia transitoria a las 1,5 horas y desaparece rápidamente a las 2,5 horas, lo que demuestra una relación de fondo de señal de «entrada lenta y salida rápida». Las AuNCS@BSA-I se perfilan como una nanosonda altamente selectiva para el diagnóstico del cáncer de tiroides^{199,200}. Además, un estudio ha desarrollado nanosondas de imagen de doble modalidad para obtener imágenes de resonancia magnética/fluorescencia de por vida dirigidas a dos péptidos (péptido1 y péptido7) de la galectina-1 conjugados con partículas superparamagnéticas ultrapequeñas de óxido de hierro (USPIO) o a un colorante NIR (CF770), que muestran una especificidad y sensibilidad excepcionales para detectar el carcinoma papilar de tiroides (PTC) a tasas del 75% y el 100%, respectivamente^{199,201}. Además, otra investigación introdujo un sistema de obtención de imágenes multimodal denominado LUCA, que integra el ultrasonido clínica, la espectroscopia de correlación difusa de 16 canales y la espectroscopía de resolución temporal en el infrarrojo cercano de ocho longitudes de onda en el infrarrojo cercano en una sola plataforma para mejorar la especificidad y la sensibilidad del diagnóstico del cáncer de tiroides^{199,202}.

Los nanoclusters metálicos (NC) son conjuntos de nanopartículas que contienen una pequeña cantidad de átomos, normalmente hasta docenas. Estos nanoclusters pueden comprender un solo elemento o varios elementos, por lo general con diámetros inferiores a 2 nm. Los nanoclusters exhiben atractivas propiedades electrónicas, ópticas y químicas. Algunos ejemplos de nanoclusters son el Au, el Ag, el Cu, el Pt, el Ni y las aleaciones NC^{203,204}. Las nanopartículas de oro (AuNC) pueden producir una señal óptica y estabilizar propiedades de fotoluminiscencia intrínseca sintonizables, lo que las convierte en eficaces agentes de contraste para la obtención de imágenes sin necesidad de etiquetas. Los AuNC, que normalmente constan de unos pocos o varios átomos de oro con tamaños que oscilan entre 1 y 5 nm, están rodeados de moléculas de ligandos orgánicos. Un equipo de investigación sintetizó nanoclusters de oro reducidos en albúmina sérica bovina (BSA-AuNC), que presentaban un tamaño promedio de 2 a 3 nm, cadenas polimerizadas de proteínas que encapsulan los AUNC y funcionalización con ácido fólico (FA). Estos agentes biosintetizados (FA-BSA-AuNC) muestran una elevada fotoestabilidad y una emisión de fotoluminiscencia intrínsecamente ajustable en la primera ventana biológica, lo que ofrece importantes ventajas. Los FA-BSA-AUNC desarrollados se emplearon para visualizar células de adenocarcinoma de ovario humano mediante imágenes microscópicas de tiempo de vida de fluorescencia (FLIM) y muestran un potencial prometedor

de aplicación directa en la detección temprana del cáncer y en la terapia del cáncer guiada por imágenes debido a sus propiedades fotoluminiscentes intrínsecas únicas^{203,205}. Se ha propuesto un enfoque alternativo para la obtención de imágenes biológicas del cáncer mediante la generación de nanoclusters de plata (AgNC) autoensamblados in situ mediante la reducción intracelular de la sal de plata, lo que resulta en una emisión significativa de fluorescencia en el infrarrojo cercano. Los AgNC preparados demostraron ser beneficiosos para obtener imágenes precisas y específicas para observar la captación celular y la localización del tumor en un modelo murino de carcinoma de cuello uterino^{203,206}.

4.2 Tomografía computacional (TC)

La tomografía computarizada (TC) funciona mediante el empleo de una fuente de rayos X y una matriz de detectores para generar imágenes. La TC ha sido utilizado ampliamente en la obtención de imágenes clínicas puesto que puede ofrecer imágenes con una alta resolución espacial y temporal. Puede proporcionar de forma no invasiva información anatómica tridimensional de tejidos y órganos específicos, como el tracto gastrointestinal, el tracto cardiovascular, el hígado y los pulmones. Una desventaja de la tomografía computarizada es su insensibilidad a los agentes de contraste, mientras que otras modalidades, como la resonancia magnética, brillan^{207,208}. Se han desarrollado numerosos agentes de contraste para la obtención de imágenes por tomografía computarizada; sin embargo, muchos de ellos presentan limitaciones, como una circulación breve, una vida media corta y daño tisular²⁰⁹. No obstante, las nanopartículas (NP) presentan características prometedoras para su utilización como agentes de contraste en imágenes por tomografía computarizada, entre las que destacan las nanopartículas de oro (AuNP) por su capacidad de atenuación de los rayos X, biocompatibilidad, bioinercia, fáciles vías de síntesis y posibilidades de funcionalización de la superficie²⁰⁹⁻²¹³. Una investigación reciente sintetizó AuNP marcadas con dendrímeros PEGilados (PEG-AuNP), lo que las perfiló como un agente de contraste superior para la obtención de imágenes por tomografía computarizada, exhibiendo una eliminación eficiente del organismo. Además, el autor del estudio destacó que los PEG-AuNP superaron al iopamidol disponible en el mercado como agentes de contraste y mostraron propiedades fototóxicas adecuadas para su aplicación en la terapia fototérmica^{209,214}. En otro estudio, los AuNP funcionalizados con un aptámero de ARN del antígeno de membrana específico de la próstata mostraron un rendimiento diagnóstico sobresaliente en las tomografías computarizadas para la detección del cáncer de próstata^{209,215}.

Las nanopartículas de oro muestran características distintivas de atenuación de rayos X y una fácil modificación de la superficie. La funcionalización de las NP de Au con glucosamina puede resultar en un agente de contraste eficiente^{207,216}. Gracias a su elevado coeficiente de absorción de rayos X, las nanopartículas de oro se pueden utilizar para visualizar específicamente los tumores mediante la tomografía computarizada, aprovechando el efecto de permeabilidad y retención (EPR) mejorado de las NP. En un estudio sobre el cáncer de mama, las NP de Au se conjugaron con las cadenas de PEG y con biomarcadores tumorales, como el factor de crecimiento epidérmico humano 2, lo que demuestra una mayor capacidad de obtención de imágenes en la tomografía computarizada, gracias a su capacidad de focalización precisa^{207,217}. Las células madre mesenquimales, un tipo de célula madre adulta con un potencial significativo en la terapia regenerativa de base celular, muestran su utilidad en el tratamiento de diversas afecciones médicas, como enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y neurodegenerativas. Su notable capacidad para migrar a través de diferentes tejidos es particularmente valiosa para la investigación de la metástasis. Se llevó a cabo una investigación para controlar la migración de las células mesenquimales utilizando las NP del Au como marcador, y se utilizó una microtomografía computarizada para rastrear la información del movimiento derivada del marcador de AuNP^{207,218}. En esta investigación se examinó el efecto de las NP de Au porosas y sólidas como agentes de contraste sobre el hígado y los riñones, y se descubrió que las NP de Au porosas proporcionan un contraste más brillante de 45 HU que las NP de Au sólidas (26 HU). Las tomografías computarizadas de las NP de Au porosas muestran, en particular, una mejora significativa del contraste en comparación con las NP de Au sólidas^{207,219}. En otro estudio realizado, se sintetizaron AuNP uniformes (~30 nm de diámetro) y se recubrieron con PEG para prolongar su tiempo de circulación en el torrente sanguíneo. Tras la administración por vía intravenosa de ratas con hepatoma, el contraste entre el hepatoma y el tejido hepático normal se incrementó aproximadamente dos veces en las imágenes obtenidas por tomografía computarizada. La evidencia sugiere que las nanopartículas a base de oro pueden mostrar una eficacia superior como agentes de contraste en comparación con sus homólogas a base de yodo^{211,220}. Se han desarrollado NP de Au recubiertos con proteínas séricas que demostraron una mejora significativa del contraste en las células malignas al inyectarlos en un tumor cerebral de rata^{211,221}. También se ha demostrado que atacar activamente los tumores con Cys-AuNP conjugados con ácido fólico resultó ser más eficaz (2,03 veces) que atacar los tumores de forma pasiva con AuNP no modificados^{211,222}.

También se han desarrollado agentes de contraste de nanopartículas poliméricas de yodo para mejorar el contraste vascular y la carga tumoral. Se caracterizan por su rentabilidad y su estructura orgánica, que facilita la biodegradación y la eliminación, en comparación con numerosos NP metálicos. Estos agentes, con un tamaño diminuto de aproximadamente 20 nm, ofrecen una capacidad de penetración tumoral superior en comparación con las NP más grandes. Cabe destacar que estos agentes de contraste exhiben una vida media en sangre prolongada de 40 horas, lo que contribuye a mejorar la captación y la eliminación del tumor en el hígado en comparación con las NP de Au. Además, estos agentes se acumulan de manera eficiente en los tumores, lo que permite obtener imágenes de tumores vasculares con alto contraste^{207,223}. En el contexto de la imagenología de enfermedades de la tiroideas y la terapia con radionúclidos, el yodo destaca por su gran afinidad por la glándula tiroides y por su vida media relativamente prolongada de 8,01 días. Sus ventajas adicionales incluyen la emisión gamma, adecuada para la toma de imágenes por SPECT, y la desintegración beta negativa, aplicable a las intervenciones terapéuticas. El glioma marcados con yodo dirigido a ligandos, como la clorotoxina, son prometedores para la obtención de imágenes por SPECT dirigidas y para el tratamiento del glioma con radionúclidos^{207,224}. Se realizó una investigación que consistió en la funcionalización de NP de Au atrapadas en polietilenimina (PEI), que se PEGilaron y se combinaron con un péptido dirigido a BmK para su uso en la tomografía computarizada, con el objetivo de obtener imágenes TC/SPECT dirigidas y para tratar el glioma con radionúclidos. Por otro lado, el ganglio linfático regional se perfila como un sitio temprano frecuente de metástasis del carcinoma. Un estudio se centró en el desarrollo de un marcador de ganglio linfático centinela que incorporara yodo y docetaxel, y demostró la capacidad de realizar simultáneamente una tomografía computarizada del ganglio linfático centinela y una quimioterapia locorregional del sistema linfático drenante^{207,225}.

En una investigación se demostró que el bismuto también presenta notables propiedades de atenuación de rayos X. Se diseñaron nanopartículas de sulfuro de bismuto de 30 nm conjugadas con el péptido localizador LyP-1 con el fin de visualizar los tumores de mama^{226,227}. Al realizar una tomografía computarizada 24 horas después de la inyección, se observó que el agente dirigido producía un aumento de aproximadamente 2,5 veces en la señal del tumor en comparación con su homólogo no dirigido. La utilización del agente de contraste dirigido facilitó diferenciación de señales entre la focalización en el tejido profundo y la acumulación de nanopartículas impulsadas únicamente por el EPR. A diferencia de las nanopartículas más grandes (>50 nm), la retención de las nanopartículas de 30 nm seleccionadas dentro del

intersticio tumoral superó a sus homólogas no objetivo, que son más propensas a volver a entrar en el torrente sanguíneo^{226,227}.

4.3 Imágenes por resonancia magnética (MRI)

La resonancia magnética (MRI) es una poderosa herramienta de diagnóstico que genera imágenes 3D detalladas de los tejidos blandos^{203,228}. Utiliza radiación no ionizada para proporcionar información estructural y funcional con una calidad de imagen mejorada y sin efectos adversos^{203,229}. La resonancia magnética es valiosa en el diagnóstico médico para visualizar la distribución de los agentes terapéuticos en órganos y tejidos, junto con sus propiedades fisicoquímicas^{203,230}. La sensibilidad de la resonancia magnética se puede mejorar utilizando agentes de contraste para aumentar la precisión del diagnóstico, aunque los agentes tradicionales pueden tener problemas de estabilidad y provocar toxicidad celular^{203,231}. Las nanopartículas magnéticas (MNP) se pueden optimizar para tener propiedades magnéticas y una acumulación específica en áreas particulares mediante agentes de focalización depositados en la superficie. En un estudio se investigó el impacto de los agentes de focalización en las características magnéticas de las nanopartículas de óxido de hierro (SPION). Se diseñaron dos grupos de SPION: uno conjugado solo con poliglicerol hiperramificado (HPF) solo (SPION@HPF) y el otro recubierto con sílice (SiO₂) y HPF (SPION@SiO₂@HPF). El ácido fólico (AF) se utilizó como agente de direccionamiento en la superficie del NP. Los resultados indicaron que las NP recubiertas de SiO₂ mostraron una mayor saturación magnética y una mejor intensidad de la señal de RM en comparación con las que no tenían recubrimiento de SiO₂. Además, las NP recubiertas de AF mostraron una mayor acumulación en las células y señales de resonancia magnética potentes, lo que sugiere su potencial como agentes de contraste para la resonancia magnética en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer^{203,232}.

Los dendrímeros también son muy prometedores en las aplicaciones de imágenes nanomédicas y resonancia magnética debido a sus propiedades únicas, como la rigidez, la baja polidispersidad y la capacidad de modificación de la superficie. En la resonancia magnética, los dendrímeros tienen diversas aplicaciones, como el rastreo celular, la obtención de imágenes de los ganglios linfáticos, la obtención de imágenes de depósitos de sangre y la teranóstica dirigida a los tumores. El gadolinio (Gd), un agente paramagnético, presenta una alta capacidad de relaxividad debido al prolongado tiempo de correlación rotacional de las grandes moléculas de los dendrímeros. Los agentes de contraste para dendrímeros a base de Gd ofrecen un

contraste excelente en angiografías por resonancia magnética de tiempo de vuelo en 3D. Las uniones específicas entre del dendrímero Gd pueden mejorar considerablemente la captación celular; por ejemplo, un péptido cíclico puede unirse específicamente a la fibrina-fibronectina cuando se conjuga con el dendrímero Gd. En un estudio, se utilizó un péptido complejo Arg-Gly-Asp-Phe-Lys (mpa) (RGD) como grupo objetivo en combinación con un agente de contraste multimodal de dendrímeros Gd y nanopartículas de oro (NP de Au) como portadores, lo que permitió la visualización de las células tumorales que sobreexpresan la integrina alfa V beta 3 tanto en la tomografía computarizada (TC) como en la resonancia magnética (MRI)^{207,233}.

Los agentes de contraste utilizados en las imágenes por resonancia magnética se clasifican normalmente como T1 (positivo) o T2 (negativo). La preferencia entre los radiólogos se inclina predominantemente por los medios de contraste positivos T1, debido a su capacidad para diferenciar fácilmente los límites entre el sangrado interno y el tejido aéreo. Entre los agentes de contraste T1 se encuentran los basados en gadolinio, que, a pesar de ofrecer una mejora sustancial de la imagen, conllevan un pequeño riesgo de efectos adversos. Una alternativa a los agentes a base de gadolinio son las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPION), que se caracterizan por un diámetro hidrodinámico que va de 1 a 100 nm. Por lo general, los SPION más grandes actúan como agentes de contraste de T2, mientras que los SPION más pequeños funcionan como agentes de contraste de T1^{207,234}. Las nanopartículas superparamagnéticas, ofrecen mejoras superiores en el contraste negativo para la obtención de imágenes tumorales específicas, lo que se atribuye a su estrecha distribución de tamaños y a su alta cristalinidad. Las nanopartículas magnéticas, en comparación con los compuestos de contraste tradicionales, ofrecen capacidades excepcionales de obtención de imágenes y orientación para las aplicaciones de obtención de imágenes in vivo^{211,235}. En el ámbito de la resonancia magnética, las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro han demostrado ser muy eficaces para mejorar el contraste negativo ponderado en T2 de los tejidos diana, especialmente en el diagnóstico del cáncer de mama^{211,236}. Las investigaciones en curso exploran el potencial de una alta relaxividad mediante el control del tamaño, la estructura cristalina y las propiedades externas^{211,237,238}.

La eficacia de las nanopartículas de óxido de hierro depende de sus propiedades magnéticas, dictadas por su composición, tamaño y morfología. Para optimizar los parámetros de diseño de las nanopartículas de SPIO, se han llevado a cabo estudios para analizar el impacto del tamaño

y la forma de las partículas en el magnetismo y la relaxividad²³⁹⁻²⁴¹. La orientación vascular de los agentes SPIO a las integrinas o el VEGFR se ha aprovechado para obtener imágenes de la vasculatura asociada a los tumores²⁴¹⁻²⁴³, mientras que se ha explorado la focalización en tejidos profundos con SPIO para obtener imágenes de tumores primarios utilizando objetivos como el activador del plasminógeno de la uroquinasa (uPA), los receptores de transferrina, receptores HER2 y el receptor de quimiocina 4^{241,244-248}. De manera análoga a los agentes T2 como SPIO, se han desarrollado agentes de nanopartículas T1 a base de gadolinio (Gd) dirigidos a la dirección vascular de la angiogénesis (e inflamación) tumoral, incluido la ICAM-1, la integrina $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, la VCAM-1 y CD105^{241,249-256}. Los agentes liposomales, a diferencia de los agentes convencionales basados en moléculas pequeñas, permiten la unión de numerosas fracciones de Gd por nanopartícula, lo que aumenta significativamente la relaxividad a escala de nanopartículas^{241,257}.

Los agentes de obtención de imágenes con nanopartículas desempeñan un papel crucial no solo en la amplificación de las señales, sino también en la mejora de la detección de los cánceres difíciles de tratar mediante la manipulación de las interacciones biofísicas (transporte intravascular) y bioquímicas (direccionamiento de los receptores) con el microentorno del cáncer. Factores como la cantidad de ligandos en la superficie de la nanopartícula, la densidad del receptor en la superficie de la célula y el tamaño y la forma de la nanopartícula influyen significativamente en la eficiencia del direccionamiento^{241,258}. Por ejemplo, el desarrollo de nanocadenas de óxido de hierro dirigidas a integrina representa un avance significativo en el diseño estratégico de los agentes de formación de imágenes vasculares dirigidos^{241,259}. Estas nanocadenas están diseñadas específicamente para atacar el microambiente de la micrometástasis. La flexibilidad única de las partículas de las nanocadenas les permite acceder a los sitios micrometastásicos y acumularse en ellos mediante la focalización vascular del endotelio asociado a la enfermedad. Al utilizar ligandos para atacar los receptores de la integrina $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, que suelen sobreexpresarse en los focos metastásicos de los vasos sanguíneos, las nanocadenas muestran una mayor deriva lateral y marginación hacia las paredes de los vasos sanguíneos en la microcirculación²⁶⁰⁻²⁶⁶. Esta unión multivalente, mejorada geoméricamente, sobre la diana vascular mejora la avidez por la que se dirigen las nanopartículas. En un modelo murino de metástasis del cáncer de mama, se descubrió que aproximadamente el 6% de las nanocadenas inyectadas se acumulaban en sitios micrometastásicos de menos de 1 mm, un porcentaje notablemente mayor en comparación con su homóloga esférica^{241,267}.

4.4 Imágenes fotoacústicas (PAI)

La imagen fotoacústica (PAI) es una técnica de imagen híbrida que ha surgido recientemente, que combina la detección por láser y ultrasonido. Aprovecha las propiedades ópticas de los tejidos sensibles [25] al ofrecer una alta resolución de ultrasonido y un fuerte contraste óptico. Las imágenes fotoacústicas emplean luz instantánea para irradiar el tejido. Dentro del tejido, las moléculas muestran diversos grados de expansión rápida cuando se exponen a la luz de diferentes longitudes de onda, lo que lleva a la generación de ondas ultrasónicas detectadas por el detector ultrasónico. La profundidad de la imagen viene determinada por la temporización de las diferentes señales ultrasónicas. La profundidad y la resolución del PAI están inversamente relacionadas con la frecuencia del detector de ultrasonido utilizado (por ejemplo, una frecuencia central de 4 a 6 MHz y un ancho de banda de 0,1 a 10 MHz generan una profundidad de imagen de 2 a 4 cm) [38]. Este método de obtención de imágenes no invasivas ofrece una mejor penetración en los tejidos en comparación con las modalidades tradicionales, además de una resolución longitudinal ultrasónica superior y un notable contraste de absorción fotosensible en los tejidos biológicos. No obstante, la utilización de agentes de contraste externos es imprescindible para identificar y visualizar regiones tumorales específicas mediante imágenes fotoacústicas. Ya se han introducido varios tipos de agentes de contraste, como NP inorgánicos como las AuNP, las cuSNP y las NP de sílice. Entre estos, las AuNP muestran una mayor estabilidad fototérmica, biocompatibilidad, conductividad térmica y capacidades de absorción de luz, lo que resulta en una sólida generación de señales de PA.

En un estudio se propuso una nueva técnica no invasiva para la obtención de imágenes, que consiste en la obtención de imágenes fotoacústicas (PAI) guiadas por ultrasonido para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos centinela utilizando NP de Au recubiertas de quitosano (GC-Au NPs). Este enfoque innovador se evaluó en ratones con tumores. Mediante un análisis volumétrico, se cuantificó la acumulación de GC-Au NPs en el ganglio linfático centinela tras la captación y el transporte celular de las células inmunitarias. Los hallazgos indicaron que la presencia de metástasis influía en la distribución espacio-temporal de las GC-Au NPs en el ganglio linfático centinela. Esta modalidad de diagnóstico por imágenes distingue con éxito entre los ganglios linfáticos metastásicos y no metastásicos utilizando las NP de Au. Los estudios también han explorado la visualización de los vasos linfáticos murinos utilizando la PAI y las NP del Au como agente de contraste, lo que demuestra que hay perspectivas prometedoras para la detección de los ganglios linfáticos centinela. Además, las

investigaciones han revelado la eficacia de la PAI guiada por ultrasonido, combinada con nanovarillas de oro conjugadas con el anticuerpo anti-factor de crecimiento epidérmico (EGFR), para detectar la metástasis en los tumores primarios y ganglios linfáticos regionales que expresan el EGF. Los nanoconjugados se probaron en ratones portadores de tumores, y mostraron una mejora de las señales de la PAI en los tumores MDA-MB-231 y en las metástasis en los ganglios linfáticos axilares, en comparación con las metástasis en los tumores del MCF-7 y en las metástasis no en los ganglios linfáticos. Además, se sintetizó una nueva variante de nanovarillas, con una relación de aspecto de entre 8,5 y 15,6. Estas nanovarillas podían sintonizar una banda de absorción de resonancia de plasmón de superficie longitudinal en un amplio rango del infrarrojo cercano (NIR) de aproximadamente 680 a 1100 nm. Demostraron una biocompatibilidad y estabilidad favorables y proporcionaron una mejora sustancial del contraste en la PAI (3,1 veces más que en el grupo de control) y una excelente relación señal/ruido (5,6 veces mayor que la del grupo de control).

Las imágenes fotoacústicas son capaces de combinar eficazmente las sensibilidades espectrales y de contraste presentes en las imágenes ópticas con las impresionantes capacidades de resolución y penetración tisular de los ultrasonidos. Se observa que varios materiales tienen la capacidad de absorber la energía luminosa y, posteriormente, convertirla en energía térmica a través de un mecanismo de relajación no radiactivo. Como resultado de la exposición al calor, estos materiales se expanden debido a sus propiedades termoelásticas, generando así una onda de presión. Posteriormente, esta onda de presión ayuda a la detección a medida que se propaga a través del entorno circundante hasta la superficie. El proceso de convertir la luz en energía térmica conduce a la producción de ondas sonoras, de ahí el término fotoacústica^{268,269}. En un estudio los investigadores modificaron nanobarras de oro (GNR) aplicando una capa de sílice amorfa para mejorar la estabilidad térmica y la eficiencia en la generación de señales fotoacústicas^{268,270-272}. Los espectros de absorción óptica que presenta la GNR se pueden ajustar para mostrar distintas longitudes de onda de absorción, lo que facilita la diferenciación de múltiples agentes de contraste mediante imágenes fotoacústicas de longitudes de onda múltiples^{268,272}. Del mismo modo, en otro estudio demostraron la posible importancia clínica de las imágenes fotoacústicas para visualizar el cáncer en las glándulas salivales^{268,273}. Al dirigirse a las células que expresan los receptores EGFR y HER2 con GNR recubierto de sílice (SIO2-GNR) con longitudes de onda de absorción máxima a 780 y 830 nm, los autores pudieron observar una señal fotoacústica mejorada en las células tratadas con SIO2-GNR específico para el objetivo en comparación con las recubiertas con GNR sin SIO2-GNR^{268,272}.

Además, se demostró la eficacia de la tecnología fotoacústica in vivo mediante la introducción de partículas de SIO₂-GNR en un modelo murino de cáncer de mama que sobreexpresa los receptores HER2 y avb3. Los investigadores obtuvieron con éxito imágenes anatómicas en 3D de alta resolución de la región del tumor utilizando una combinación de tecnologías fotoacústicas y de ultrasonido. Cabe destacar que este estudio pudo evaluar el crecimiento del tumor mediante imágenes fotoacústicas funcionales de la saturación de oxígeno en sangre. Al analizar los niveles de saturación de oxígeno, esta sólida tecnología puede mapear con precisión las regiones hipóxicas dentro de la región del tumor. Este avanzado sistema de diagnóstico por imágenes tiene el potencial de ofrecer información única sobre el pronóstico y las respuestas personalizadas a la terapia^{268,269}.

4.5 Otros tipos de imágenes del cáncer

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de diagnóstico por imágenes que utiliza radiotrazadores para generar imágenes que muestran la distribución de los radionúclidos. Estos marcadores ofrecen información sobre las vías biológicas mediante un enfoque no invasivo^{207,274}. Las nanopartículas de oro se utilizan con frecuencia en aplicaciones de PET. Los avances recientes en agentes de obtención de imágenes sensibles, biocompatibles y estables han permitido visualizar la migración de las células dendríticas. El seguimiento de la migración de las células dendríticas desempeña un papel crucial en la inmunoterapia. Un enfoque novedoso introdujo NP núcleo-cubierta de oro de ácido tánico marcado con yodo radioactivo 124 para etiquetar y rastrear las células dendríticas mediante imágenes de PET. Esta nanoplataforma mostró una alta eficiencia de etiquetado, una fuerte radiosensibilidad y una notable estabilidad química. Además, ejerció un impacto mínimo en las funciones biológicas de las células, incluida la expresión y la proliferación de marcadores fenotípicos. Los resultados experimentales demostraron el seguimiento exitoso de la migración de las células dendríticas^{207,275}. Para evaluar de forma temprana la terapia fototérmica (PTT), se llevó a cabo un estudio en el que se combinaron imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-FDG con tomografía computarizada (TC) e imágenes ponderadas por difusión en ratones portadores de tumores, utilizando nanocáscaras de oro y sílice. Los ratones tratados con NP mostraron una disminución del crecimiento tumoral en comparación con el grupo de control. Las alteraciones en la absorción del 18F-FDG y en el coeficiente de difusión aparente

se correlacionaron con la supervivencia del tumor, lo que indica la posibilidad de una evaluación temprana del PTT^{207,276}.

El ultrasonido es otra herramienta de diagnóstico ampliamente utilizada, que abarca desde pequeñas clínicas hasta hospitales especializados, debido a varias ventajas, como la asequibilidad, la obtención de imágenes en tiempo real, los mínimos problemas de seguridad y la facilidad de uso. El ultrasonido mejorado con agentes de contraste se emplea para la detección sensible y de alta resolución de varios tipos de cáncer. Varios agentes de contraste para ultrasonidos a base de microburbujas disponibles en el mercado se enfrentan a desafíos tales como una señal de fondo alta, una vida media corta y una distribución tisular restringida debido a su gran tamaño. Su tamaño dificulta el transporte de estas microburbujas a las células tumorales en los sitios seleccionados. Las microburbujas, que suelen estar compuestas por una capa protectora (carbohidratos, proteínas, lípidos o polímeros) y un núcleo interno de gas (aire, nitrógeno, perfluorocarbonos (PFC) o hexafluoruro de azufre (SF₆)), mejoran el contraste de la imagen. Varios nanomateriales, incluidas las nanopartículas de óxido de hierro (SPION), diversas formas de nanoestructuras de oro, los óxidos de grafeno (GO), las nanopartículas de CuS, las nanopartículas de azul de Prusia (PB), las nanocápsulas de polipirrol (PPy) y los ácidos nucleicos, se han integrado con agentes de contraste ultrasónico para el diagnóstico del cáncer^{211,277}. El uso de nano agentes de contraste para ultrasonidos permite atacar con precisión las células cancerosas, lo que facilita el diagnóstico molecular y mejora la eficacia del tratamiento del cáncer. Además, las nanopartículas pueden inducir la cavitación inercial mediante ultrasonidos, lo que mejora el contraste. Además, estas minúsculas partículas pueden atravesar los capilares y llegar a los tejidos diana, una tarea difícil para las microburbujas comerciales llenas de gas²¹¹.

5. Nanotecnología aplicada al tratamiento del cáncer tipo carcinoma

La nanotecnología es un campo multidisciplinario que recientemente se ha convertido en un área prometedora en el ámbito del tratamiento del cáncer^{278,279}. El campo de la nanomedicina, que implica la aplicación médica de la nanotecnología, tiene un potencial significativo para transformar la terapéutica y el diagnóstico del cáncer. Esto se logra mediante el desarrollo de nanocompuestos biocompatibles innovadores diseñados para la administración de fármacos, lo que constituye una aplicación crucial de las nanopartículas^{278,280}. En los últimos tiempos, se ha producido un aumento notable en la utilización de nanotransportadores, especialmente en el

rango de tamaño de 10 nm a 100 nm, como una nueva clase de tratamiento contra el cáncer. Cabe destacar que dos nanoportadores terapéuticos, los liposomas y las nanopartículas de albúmina, han recibido la aprobación de la FDA estadounidense para su uso clínico. Además, ejemplos como la doxorubicina liposomal y el paclitaxel unido a la albúmina (Abraxane®) muestran la aplicación de nanovectores basados en la mejora de la permeabilidad y la retención (EPR) en la quimioterapia del cáncer de mama^{278,281,282}. Estos nanosistemas poseen propiedades distintivas que los diferencian de otras terapias contra el cáncer, incluida su capacidad para exhibir propiedades terapéuticas o diagnósticas, soportar cargas terapéuticas sustanciales, unirse a ligandos diana multivalentes para mejorar la especificidad, adaptarse a múltiples moléculas de fármacos para la terapia combinatoria y eludir los mecanismos tradicionales de resistencia a los medicamentos. Mediante la utilización de estrategias de focalización pasivas y activas, los nanoportadores pueden aumentar eficazmente la concentración intracelular del fármaco en las células cancerosas y, al mismo tiempo, minimizar la toxicidad en las células normales. Esta doble acción conduce a un aumento de los efectos anticancerosos y a una reducción de la toxicidad sistémica^{278,283}. A continuación, se discute los tipos de tratamiento más relevantes en los últimos años.

5.1 Quimioterapia

La quimioterapia en el tratamiento del cáncer se refiere a la administración de medicamentos contra el cáncer destinados a erradicar los tumores que proliferan rápidamente²⁸⁴. Diversos agentes citotóxicos, como la doxorubicina, la gemcitabina y el cisplatino, ejercen sus efectos anticancerosos a través de múltiples mecanismos, como la inhibición de las ADN polimerasas a través de la integración en las cadenas de ADN, la interrupción de la replicación del ADN o la restricción de las cadenas de ADN mediante enlaces cruzados entre cadenas y dentro de ellas^{284,285}. Sin embargo, estos fármacos se enfrentan a desafíos tales como su rápida eliminación por parte del sistema inmunitario, una acumulación limitada en el sitio del tumor, el desarrollo de farmacoresistencia y una distribución no deseada, lo que provoca efectos adversos como la cardiotoxicidad^{284,286}. Para abordar estas limitaciones, se ha diseñado un enfoque novedoso conocido como quimioterapia centrada en nanomateriales, que aprovecha la amplia superficie de los nanomateriales para fabricar nanofármacos capaces de mejorar la biodisponibilidad, la especificidad y la capacidad de carga de los fármacos, reducir la citotoxicidad en los tejidos normales, mostrar una cinética de liberación de fármacos única y prolongar la vida media del fármaco²⁸⁷⁻²⁸⁹. Además, las nanopartículas permiten rastrear la

distribución de los fármacos y las respuestas al tratamiento en tiempo real. Se han utilizado nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPION) dirigidas al receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa (uPAR) para administrar gemcitabina a los tumores pancreáticos y las células del estroma mediante resonancia magnética, aprovechando la sobreexpresión del uPAR en las células del cáncer de páncreas. En comparación con los SPION no dirigidos y la gemcitabina independiente, los SPION dirigidos a la uPAR han demostrado una liberación controlada del fármaco en el sitio del tumor e inhiben el crecimiento del tumor en ratones con xenoinjertos de tumores pancreáticos ortotópicos^{284,290}.

La doxorubicina (DOX), un agente quimioterapéutico clasificado como antraciclina, se utiliza ampliamente en la oncología clínica para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Con una prevalencia particular en el tratamiento del cáncer de mama, el DOX se erige como uno de los principales fármacos de quimioterapia empleados en este contexto. El paclitaxel representa otro agente quimioterapéutico destacado que se utiliza con frecuencia en los regímenes de tratamiento del cáncer de mama, junto con otros fármacos comúnmente recetados, como el cisplatino, el tamoxifeno, el trastuzumab y el docetaxel. La eficacia de estos fármacos se mejora notablemente mediante estrategias de administración selectiva de fármacos, que a menudo implican la conjugación de portadores basados en nanopartículas para facilitar la administración precisa del fármaco. Las formulaciones de nanopartículas dignas de mención utilizadas en la quimioterapia del cáncer de mama incluyen nanopartículas a base de polímeros, nanopartículas liposomales, nanopartículas a base de metales (por ejemplo, nanopartículas de oro, nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas), nanopartículas a base de carbono, nanopartículas de sílice mesoporosa y nanopartículas a base de proteínas^{207,291}. Las aplicaciones clínicas actuales y las iniciativas de investigación en curso en la terapia contra el cáncer involucran vehículos de nanopartículas como dendrímeros, liposomas, micelas poliméricas y nanopartículas de fármacos proteicos. Diversas formulaciones de fármacos con nanopartículas se encuentran actualmente en distintas fases de ensayos clínicos; algunas de ellas incorporan mecanismos de focalización activa o de liberación de fármacos desencadenada en función de estímulos ambientales. Los organismos reguladores, como la FDA y la EMA, han aprobado numerosas formulaciones de nanopartículas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, como la doxorubicina liposomal pegilada y la daunorrubicina liposomal en los Estados Unidos, y la doxorubicina liposomal no pegilada en Europa. El Nab-paclitaxel, un tratamiento aprobado por la FDA y la EMA que utiliza nanopartículas unidas a la albúmina es otro ejemplo notable^{207,292}. La modificación de la superficie de las nanopartículas con proteínas

y péptidos es una estrategia común para mejorar la especificidad de los fármacos de quimioterapia, ya que las glicoproteínas séricas actúan como ligandos específicos para la administración de fármacos mediante nanopartículas^{207,293}. Además, se ha identificado que la cloroquina, un agente antipalúdico, es un agente potencial para mitigar la eliminación inmunitaria de las nanopartículas por parte de los macrófagos hepáticos, aumentando así la acumulación de nanofármacos en los tejidos tumorales^{207,294}.

Las nanopartículas de oro muestran una alta estabilidad, una relación superficie-volumen, una resonancia plasmónica superficial y una gran multifuncionalidad. Su naturaleza no tóxica y no inmunogénica, junto con su alta permeabilidad y efecto de retención, ofrecen beneficios adicionales al permitir la penetración y acumulación del fármaco en los sitios del tumor. DOX-BLM-PEG-AuNP y los de EpCam-RPAnN son dos portadores de NP de Au con un potencial significativo para las aplicaciones de la quimioterapia^{207,295}. El cisplatino, un agente genotóxico, se usa comúnmente solo o en combinación con radiación u otros agentes quimioterapéuticos en una amplia gama de tipos de cáncer. Sin embargo, su eficacia está limitada por la resistencia intrínseca y adquirida, así como por la toxicidad tisular normal relacionada con la dosis. El cisplatino muestra una selectividad mínima para el tejido tumoral con respecto al tejido normal, lo que provoca efectos adversos. Las nanopartículas se pueden emplear para administrar el cisplatino y mitigar su toxicidad. Las NP orgánicas como los liposomas, las NP poliméricas, las micelas poliméricas y los dendrímeros pueden servir como transportadores del cisplatino. Las NP inorgánicas, como las NP de oro, las NP ferromagnéticas y las NP de sílice mesoporosa, así como las NP híbridas, como los nanotubos de carbono, los polímeros de coordinación a nanoescala y las NP de polisilsesquioxano, ofrecen diversas opciones para la administración del cisplatino^{207,296}.

5.2 Radioterapia

La radioterapia es una metodología emergente que se utiliza en el tratamiento del cáncer temprano y metastásico, dirigida a las células tumorales mediante la generación de radiaciones ionizantes en un área específica^{284,297}. El proceso implica la ionización directa del ADN y la eliminación de los radicales libres mediante la ionización del agua, lo que en última instancia provoca daños en el ADN. Sin embargo, existe la necesidad de mejorar la eficacia de la radioterapia para reforzar aún más su utilidad en el tratamiento del cáncer. En los últimos tiempos, las nanopartículas (NP) se han convertido en componentes fundamentales en el ámbito

de la radioterapia debido a su potente capacidad de radiosensibilización, a la administración dirigida de agentes radiosensibilizantes a los tumores y a otras ventajas, incluida la facilitación de respuestas terapéuticas guiadas por imágenes^{284,298}. En particular, las NP metálicas con números atómicos altos han ganado popularidad por su estabilidad química, su sólida capacidad de absorción de radiación y por producir efectos compton y fotoeléctricos, descargando así muchas partículas subatómicas, incluidos electrones compton, optoelectrónica y electrones de barrena^{284,299}.

Las nanopartículas de oro (AuNP) han demostrado una estabilidad química notable, una biocompatibilidad favorable, un coeficiente de absorción fotoeléctrica relativamente elevado y la capacidad de liberar radicales hidroxilo que inducen efectos letales en las células^{284,300}. Recientemente, un equipo de investigación presentó un novedoso nanosensibilizador exógeno y endógeno de modo dual compuesto por AuNP encapsulados en dendrímeros (Au-DENP) para aplicaciones de radioterapia contra el cáncer. El silenciamiento del gen HIF-1 α generó una sensibilización endógena y el componente Au logró una sensibilización exógena, lo que permitió mejorar la eficacia de la radioterapia contra las células cancerosas in vitro y en modelos murinos in vivo. El aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células y los daños en el ADN observados en los tumores in vivo confirman la eficacia radiosensibilizante de los Au-DENP^{284,301}.

La integración de las nanopartículas en la radioterapia ya sea como agentes terapéuticos o como portadoras de agentes terapéuticos, ha contribuido de manera significativa a mejorar la eficacia general de la radioterapia. Entre los desafíos relacionados con la utilización de nanopartículas en la radioterapia figuran la focalización precisa de las células cancerosas, la biodistribución en el cuerpo, la toxicidad potencial y la producción a escala industrial^{289,302}. En particular, la incorporación de nanopartículas en la radioterapia ha demostrado la capacidad de desencadenar respuestas sólidas a la inmunoterapia contra el cáncer^{289,303}. Las nanosondas a base de gadolinio actúan como agentes teranósticos para mejorar la eficacia de la radioterapia, promover la radiosensibilización de los tejidos tumorales, superar la resistencia a la radiación en los tumores y aumentar la radiorresistencia de los tejidos sanos^{289,304,305}. Las nanopartículas de oro, que se caracterizan por sus propiedades fisicoquímicas únicas y su alta capacidad de absorción de rayos X, se consideran radiosensibilizadores ideales para aplicaciones de radioterapia^{289,306}. La utilización de las nanopartículas de oro en la radioterapia se ve respaldada además por su alta biocompatibilidad, su eliminación sistémica prolongada, la evasión de las respuestas

inmunitarias, la mejora de la penetración en los tejidos tumorales, el tamaño personalizable y la facilidad de las investigaciones farmacéuticas^{289,307}. Además, en la radioterapia también se emplean otros nanosensibilizadores, como el óxido de titanio y las nanopartículas de plata²⁸⁹.

5.3 Fototerapia

La fototerapia representa un método para controlar los tumores mediante la exposición a la luz, que puede mejorar tanto la terapia fotodinámica (PDT) como la terapia fototérmica (PTT) utilizando fotosensibilizadores. Este enfoque demuestra una vía prometedora para la ablación tumoral *in vivo*^{284,308}. La PDT, es una estrategia clínica mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer que implica la generación de especies reactivas de oxígeno mediante fotosensibilizadores después de apagar energía óptica en el sitio del tumor. Posteriormente, desencadena la apoptosis y la necrosis mediante la activación de varios procesos químicos. Sorprendentemente, la PDT administra la irradiación en una longitud de onda y un sitio adecuados, sin dañar las células sanas, lo que mejora los resultados de los pacientes^{284,309}.

Uno de los principales desafíos asociados con la terapia fototérmica (PTT) es la distribución desigual del calor dentro del tumor, lo que resulta en regiones tumorales no tratadas. Se ha presentado una propuesta novedosa para utilizar nanocapas de oro y sílice para implementar el PTT fraccionado^{207,310}. Las nanopartículas (NP) a base de oro desempeñan un papel fundamental en el PTT debido a su biocompatibilidad, su eficiente conversión de luz en calor, su capacidad de absorber la luz del infrarrojo cercano (NIR) para una penetración más profunda en los tejidos, su pequeño tamaño que facilita la infiltración del tumor y su sencilla bioconjugación química para unir las moléculas deseadas. Diversos nanomateriales, como las nanocapas, las nanojaulas, las nanovarillas y las nanoestrellas, sirven como transductores fototérmicos comunes. Se ha diseñado NP de oro para optimizar la absorción dentro de la primera ventana NIR, que puede penetrar de forma segura en el tejido de 2 a 3 cm^{207,311}. Se ha desarrollado una innovadora nanoplataforma basada en PET para establecer una correlación cuantitativa entre la producción de calor de las NP plasmónicas y su eficacia como agentes anticancerígenos. La generación de calor se evaluó en xenoinjertos de tumores humanos en ratones mediante tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-[F-18]-fluoro-D-glucosa (18F-FDG). Se validó la eficacia de la nanosfera de oro de sílice NIR en la generación fototérmica y se comparó con la de las NP sólidas de oro. Los hallazgos demostraron que la generación de calor de las nanoesferas de oro resonantes (*in vitro* e *in vivo*) funcionó mejor

que el grupo de control. Además, el estudio indicó la viabilidad de utilizar el PET para la monitorización temprana de la respuesta al tratamiento en el contexto del PTT^{207,312}.

La terapia fototérmica (PTT) consiste en elevar la temperatura del tumor por encima de los 42 grados centígrados para erradicar las células cancerosas. Para mejorar la eficiencia y la especificidad de la conversión de energía en calor, se debe introducir en el tumor una sustancia que absorba la luz o un agente fototérmico. Si bien el oro es el agente predominante en el PTT, las nanopartículas magnéticas (NP) representan una alternativa viable. Las NP magnéticas a base de óxido de hierro pueden servir como agentes fototérmicos de forma independiente o junto con otros compuestos. Se pueden dirigir magnéticamente al sitio del tumor y permite obtener imágenes de su distribución dentro de los tumores y otros órganos. Cuando se utilizan de forma aislada, su coeficiente de absorción molar en el espectro NIR es bajo, una limitación que puede abordarse mediante la agrupación de las NP. Además, estas NP se pueden diseñar para que liberen fármacos terapéuticos tras la inducción del calor, lo que ofrece posibles beneficios si se combinan las estrategias de quimioterapia y PTT^{207,313}.

La terapia fotodinámica (PDT) emplea luz visible, un fotosensibilizador y oxígeno molecular para la erradicación de las células cancerosas^{314,315}. El mecanismo implica la generación de especies reactivas de oxígeno que conducen a la muerte de las células cancerosas. Además de la destrucción directa de las células cancerosas, la PDT puede inducir una alteración vascular e impedir el suministro de oxígeno al tumor. Los fotosensibilizadores, por lo general compuestos metálicos, presentan una toxicidad baja, una alta especificidad y efectos secundarios mínimos. Si bien el Photofrin, un fotosensibilizador de primera generación, se usa con frecuencia, presenta limitaciones como la hidrofobicidad, la absorción débil y la fototoxicidad cutánea, lo que restringe su aplicación clínica^{315,316}. La eficacia terapéutica de la PDT depende de factores como los niveles de oxígeno, el pH y las características del fotosensibilizador, lo que provoca una citotoxicidad selectiva en las células malignas a través de la autofagia y la necrosis, lo que, en última instancia, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer^{315,317}.

Las nanopartículas ofrecen soluciones prometedoras para mejorar la eficacia de las terapias fotodinámicas. En un estudio reciente se centraron en las nanopartículas de mTHPC&BU@VES-CSO/TPGS-RGD (TB@NP) con un tamaño de $148,3 \pm 2,5$ nm, que revelaron una acumulación pasiva en las células tumorales. Tras la irradiación, mTHPC

desencadena la muerte celular y la apoptosis, mientras que el eflujo de BU inhibe el HIF-1 α y la angiogénesis mediada por VEGF, lo que aumenta la eficacia de la PDT contra el cáncer colorrectal. Cabe destacar que en modelos de ratones se observaron importantes efectos antitumorales y una mejora de las tasas de supervivencia^{315,318}. En otro estudio realizado se desarrollaron nanopartículas (NPs-Lip@PTX/CyA/Ce6) fabricadas con nanopartículas basadas en BSA que consisten en paclitaxel (PTX) e inhibidor de P-gp ciclosporina A (CyA) y bicapa liposomal modificada con Tf cargada con Clorina e6 (Ce6) como cubierta. Tras la exposición a la irradiación, las NPs-Lip@PTX/CyA/Ce6 demostraron la formación intracelular de ROS y una terapia eficaz contra el cáncer in vitro e in vivo^{315,319}.

6. Nanotecnología aplicada a la detección de marcadores moleculares del cáncer tipo carcinoma para su diagnóstico y tratamiento

Los biomarcadores del cáncer se refieren a las moléculas biológicas generadas por las células tumorales o los tejidos humanos como resultado de la progresión del cáncer, y ofrecen información sobre el avance del cáncer y pueden medirse de forma cuantificable^{320,321}. A pesar de los importantes avances en oncología y de una mejor comprensión de la biología del cáncer, más del 90% de los nuevos medicamentos contra el cáncer no han recibido autorización de comercialización^{320,322}. La gran variabilidad de los cánceres como enfermedades subraya la importancia de la medicina personalizada, que puede atender las irregularidades moleculares específicas de cada paciente³²¹, y se ha convertido en un enfoque esencial para tratar el cáncer de manera eficaz. En consecuencia, existe una demanda apremiante de ensayos fiables y validados para los biomarcadores del cáncer^{320,323}. Estos biomarcadores consisten en moléculas biológicas de diversas categorías bioquímicas, como proteínas, ADN, ARN, microARN, péptidos, hormonas, antígenos oncofetales, citoqueratinas e hidratos de carbono. Diversos fluidos corporales, como la sangre total, el suero, el plasma, las heces, la orina, el esputo o la secreción del pezón sirven para detectar los biomarcadores del cáncer^{320,324}. Al cuantificar los biomarcadores del cáncer en las muestras de los pacientes, los oncólogos pueden: 1) pronosticar el riesgo de desarrollar cáncer; 2) realizar una detección temprana del cáncer; 3) diagnosticar a los pacientes que presentan síntomas de cáncer; 4) ofrecer un pronóstico con respecto a los resultados de la terapia sistémica; 5) predecir y rastrear la respuesta al tratamiento; 6) anticipar la farmacodinámica; 7) pronosticar la recurrencia del tumor³²⁰.

Dados los avances recientes en las tecnologías genómicas y proteómicas de alto rendimiento, numerosos biomarcadores potenciales del cáncer se están sometiendo actualmente a evaluaciones preclínicas y clínicas. En la actualidad, la FDA de los Estados Unidos ha aprobado 19 biomarcadores proteicos del cáncer, y solo 11 de ellos son detectables en muestras de sangre^{320,325}. Lamentablemente, los biomarcadores del cáncer aprobados por la FDA no muestran la sensibilidad y la especificidad necesarias para su utilidad clínica cuando se utilizan de forma independiente, y solo se ha aprobado un número limitado de ensayos de biomarcadores para su aplicación clínica rutinaria en la atención oncológica. Por ejemplo, la alfafetoproteína (AFP, α -fetoproteína) se utiliza para estadificar el cáncer testicular no seminomatoso y controlar el carcinoma hepatocelular, aunque con una sensibilidad y especificidad relativamente bajas (50%) y especificidad (70%)^{320,326}.

La detección de biomarcadores del cáncer puede desempeñar un papel crucial en la identificación oportuna de un tumor, lo que repercute significativamente en la eficacia del tratamiento del cáncer³²⁷. Sin embargo, los enfoques convencionales para la detección del cáncer, como la prueba de Papanicolaou para el cáncer de cuello uterino, la inmunohistoquímica, la citogenética convencional, el análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata y la prueba de sangre oculta en las heces (FOB), no han demostrado ser lo suficientemente eficaces para detectar con precisión los biomarcadores del cáncer en estadio temprano debido a los desafíos relacionados con el sobrediagnóstico, la inconsistencia, y la limitada sensibilidad/especificidad de los marcadores individuales³²⁷. Varios obstáculos, como la heterogeneidad de los biomarcadores, las bajas concentraciones en los fluidos corporales, la corta vida media y las complejidades analíticas, también han obstaculizado la detección de biomarcadores del cáncer. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas tecnologías con mayor sensibilidad y selectividad para la detección de biomarcadores del cáncer es crucial. En consecuencia, los esfuerzos actuales se centran en la exploración de métodos avanzados, eficaces, fiables y validados para el diagnóstico precoz del cáncer mediante la detección de biomarcadores. La nanotecnología ha desempeñado un papel importante en la mejora de la sensibilidad y especificidad de los ensayos mediante la creación de amplificadores de biomarcadores basados en nanosensores³²⁷.

El campo de la nanomedicina está preparado para ofrecer la posibilidad de detectar biomarcadores del cáncer en concentraciones mínimas y atacar células cancerosas profundamente arraigadas. Las nanopartículas, especialmente aquellas con un tamaño inferior

a 100 nm, pueden existir en diversas formas, como inorgánicas, orgánicas, metálicas, poliméricas o magnéticas. Además de características como la compatibilidad con el agua, el tamaño y la carga, estas partículas se pueden funcionalizar, lo que mejora su utilidad en el diagnóstico del cáncer. Además, las nanopartículas muestran un tiempo de circulación prolongado en el cuerpo debido a sus atributos únicos y sus pequeñas dimensiones³²⁸. A diferencia de los agentes de contraste o fármacos convencionales, pueden llegar a sitios profundos y superar barreras como las gastrointestinales o hematoencefálicas, lo que podría facilitar la identificación temprana y la visualización de las células tumorales. La detección de biomarcadores del cáncer mediante el uso de nanopartículas poliméricas conductoras también se ha explorado en investigaciones limitadas. Los nanobiosensores funcionan como una plataforma analítica a nanoescala para detectar cantidades diminutas de sustancias físicas, biológicas o químicas, empleando materiales biológicos nanoconjugados y transmitiendo los datos pertinentes en forma de señales. El bioligando o anticuerpo, junto con las nanopartículas, identifica los biomarcadores relacionados con las células cancerosas para producir señales³²⁸. Las nanopartículas son compatibles con varios sistemas de transducción adecuados para los biosensores de afinidad. Las pruebas colorimétricas basadas en nanopartículas, con sus altos coeficientes de extinción en longitudes de onda visibles y una resonancia de plasmones superficiales (SPR) variable, se emplean con frecuencia en los procedimientos de diagnóstico. El campo de la nanotecnología ha adquirido importancia en la biotecnología y la medicina, especialmente en el diagnóstico médico. Las nanopartículas de oro, en particular, se utilizan ampliamente como sensores colorimétricos debido a su notable estabilidad, biocompatibilidad y síntesis sencilla. Si bien las pruebas colorimétricas que utilizan nanopartículas suelen ser rápidas y sencillas, y no requieren equipos costosos, es posible que los protocolos requieran mejoras para la detección ultrasensible de los antígenos diana. Sin embargo, estas pruebas son menos sensibles en comparación con otros ensayos basados en nanopartículas, como las pruebas de fluorescencia, debido a su vulnerabilidad a las interferencias de la matriz³²⁸.

Los nanosensores que emplean diversas nanopartículas han ganado popularidad en los últimos años debido a su sensibilidad y precisión superiores a la hora de detectar los biomarcadores del cáncer. Los métodos electroquímicos ofrecen varios beneficios, como la capacidad de operar con muestras pequeñas, la facilidad de aplicación, el análisis rápido y la reducción del uso de productos químicos peligrosos³²⁸. Los nanobiosensores electroquímicos combinan las ventajas de la electroquímica, los biosensores, los receptores, los nanomateriales y las nanoestructuras. Los biosensores electroquímicos se clasifican en términos generales entre los que utilizan

nanomateriales de carbono y los que emplean nanomateriales que no son de carbono. Los alótopos de carbono poseen extensas áreas de superficie activa, lo que facilita la transferencia eficiente de electrones, lo que es ventajoso para los electrodos y las estructuras de soporte. Los nanomateriales distintos del carbono mejoran el rendimiento de los biosensores³²⁸. Los biosensores de resonancia de plasmones superficiales (SPR) inducen oscilaciones de electrones en películas metálicas (normalmente de oro) afectadas por la constante dieléctrica del entorno circundante. Las variaciones en la frecuencia de oscilación debidas a las interacciones entre los receptores biológicos y los analitos hacen que la SPR sea una opción ideal para los biosensores. Las señales se cuantifican mediante índices de refracción, fases, intensidades o ángulos relacionados con la luz reflejada. Sin embargo, la identificación de los analitos a través del espectro Raman es limitada en concentraciones bajas debido a la debilidad de las señales que producen los fotones dispersos³²⁸.

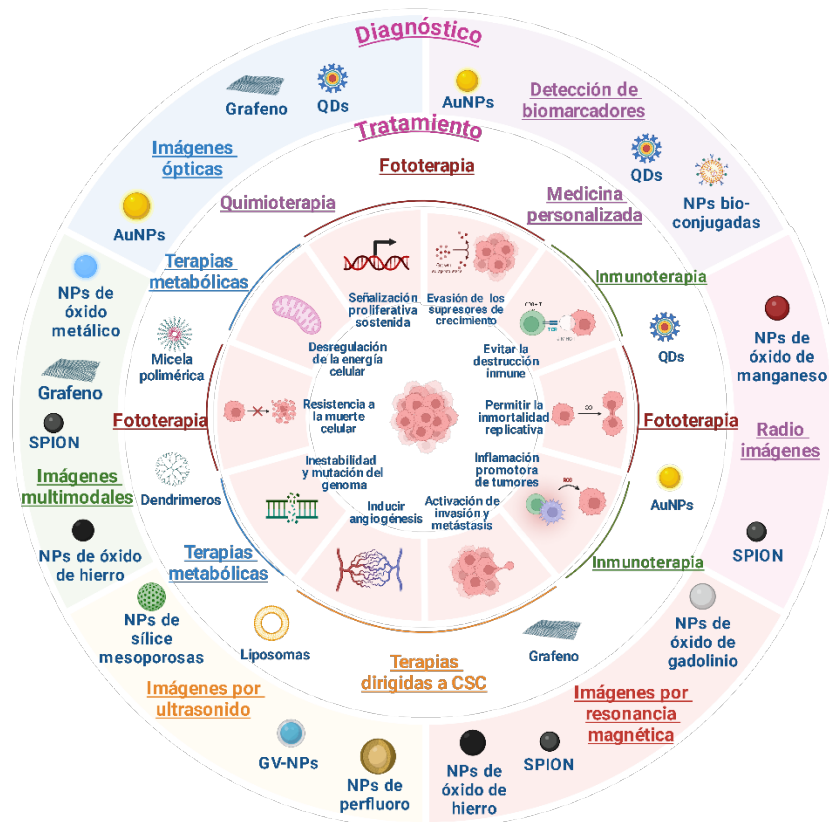


Figura 5. Aplicaciones de la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento del cáncer tipo carcinoma.

Conclusiones

Este estudio demuestra que la nanotecnología, caracterizada por su mayor sensibilidad, especificidad y capacidad para realizar mediciones multiplexadas, posee un inmenso potencial para revolucionar el campo del diagnóstico y la terapia del cáncer mediante la incorporación de materiales o dispositivos nanoestructurados como portadores de nanofármacos, sondas de diagnóstico, biosensores, plataformas de microfluidos y agentes de contraste para imágenes médicas. Los nanomateriales ofrecen muchas ventajas que otros diagnósticos y terapias anticancerígenas convencionales no pueden ofrecer. Los nanomateriales, debido a su tamaño diminuto y a su parecido estructural con las biomoléculas, muestran una absorción intracelular mejorada, lo que los posiciona como candidatos prometedores para la administración de fármacos contra el cáncer. Además, una vez internalizados, los nanomateriales pueden interactuar con biomoléculas dentro de compartimentos intracelulares específicos, lo que podría permitir la modulación de las vías de señalización cruciales implicadas en la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. Más importante aún, los nanomateriales ofrecen atractivas oportunidades para sortear las barreras vasculares y los mecanismos de defensa biológica del organismo. Se demostró que, en comparación con los métodos actuales de diagnóstico del cáncer, los ensayos basados en la nanopartículas exhiben una selectividad y una sensibilidad superiores, lo que permite la identificación temprana de los cánceres y, en consecuencia, un mejor pronóstico. Una de las principales ventajas de la terapia contra el cáncer basada en nanomateriales frente a los fármacos disponibles es la administración dirigida de fármacos, la cual reduce la toxicidad en las células normales, protege los fármacos de la degradación, aumenta la vida media, la capacidad de carga del fármaco y la solubilidad en comparación con los fármacos disponibles. Los nanomedicamentos pueden superar los inconvenientes de los tratamientos convencionales al mantener una mejor especificidad, biodisponibilidad, menor citotoxicidad para el tejido normal, mayor capacidad de carga, vida media más larga y patrones únicos de liberación del fármaco, superando los inconvenientes de la terapia convencional. El control preciso sobre sus propiedades fisicoquímicas y la facilidad de funcionalización de su superficie son parte fundamental del éxito de la nanotecnología. En conjunto, estos enfoques sirven para mitigar la toxicidad sistémica en los sitios del tumor, protegiendo así a las células sanas de cualquier efecto adverso. Sin embargo, la falta de un conocimiento exhaustivo sobre la toxicidad y la dinámica in vivo de las nanoformulaciones ha sido un obstáculo importante para su implementación en ensayos clínicos. Por tanto, se deben realizar más investigaciones para disminuir las desventajas de los nanomateriales al mínimo mientras se maximiza su eficacia.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutor, Juan Fernando Pinillos, cuya orientación y dedicación han sido fundamentales para el desarrollo de esta tesis. A mi familia, por su inquebrantable apoyo, amor y comprensión. A mis amigos, quienes han sido un pilar constante.

Referencias bibliográficas

1. Sakore, P., Bhattacharya, S., Belemkar, S., Prajapati, B. G. & Elossaily, G. M. The theranostic potential of green nanotechnology-enabled gold nanoparticles in cancer: A paradigm shift on diagnosis and treatment approaches. *Results Chem* **7**, 101264 (2024).
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. *Global Cancer Observatory* <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype> (2020).
3. Dessale, M., Mengistu, G. & Mengist, H. M. Nanotechnology: A Promising Approach for Cancer Diagnosis, Therapeutics and Theragnosis. *Int J Nanomedicine* **17**, 3735–3749 (2022).
4. U. S. National Institutes of Health & National Cancer Institute. SEER Training Modules, Cancer As a Disease. *National Cancer Institute* <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/> (2023).
5. King, T. C. Neoplasia. *Elsevier's Integrated Pathology* 111–143 (2007) doi:10.1016/B978-0-323-04328-1.50011-5.
6. Ke, W. *et al.* Trends and patterns in cancer nanotechnology research: A survey of NCI's caNanoLab and nanotechnology characterization laboratory. *Adv Drug Deliv Rev* **191**, 114591 (2022).
7. Kemp, J. A. & Kwon, Y. J. Cancer nanotechnology: current status and perspectives. *Nano Convergence* *2021 8:1* **8**, 1–38 (2021).
8. Augustine, R. *et al.* Imaging cancer cells with nanostructures: Prospects of nanotechnology driven non-invasive cancer diagnosis. *Adv Colloid Interface Sci* **294**, 102457 (2021).
9. Alrushaid, N., Khan, F. A., Al-Suhaimi, E. A. & Elaissari, A. Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Treatment. *Pharmaceutics* *2023, Vol. 15, Page 1025* **15**, 1025 (2023).
10. U. S. National Institutes of Health & National Cancer Institute. Nanodelivery Systems and Devices, Cancer Nano-Therapies in the Clinic and Clinical Trials. *National Cancer*

- Institute <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/current-treatments> (2023).
11. Zhang, Y., Li, M., Gao, X., Chen, Y. & Liu, T. Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities. *J Hematol Oncol* **12**, (2019).
 12. Prajapati, B. G. & Bhattacharya, S. Editorial: Biomedical nanotechnology in cancer diagnostics and treatment. *Frontiers in Nanotechnology* **5**, 1208544 (2023).
 13. Hashimoto, K., Nishimura, S., Ito, T., Oka, N. & Akagi, M. Limitations and usefulness of biopsy techniques for the diagnosis of metastatic bone and soft tissue tumors. *Annals of Medicine and Surgery* **68**, 102581 (2021).
 14. Ye, F., Zhao, Y., El-Sayed, R., Muhammed, M. & Hassan, M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. *Nano Today* **18**, 103–123 (2018).
 15. Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A. & Hu, J. Application of Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy - A Mini-Review. *Int J Med Sci* **17**, 2964 (2020).
 16. Chehelgerdi, M. *et al.* Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: overcoming hurdles in its clinical implementation. *Mol Cancer* **22**, 169 (2023).
 17. Snyder, H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *J Bus Res* **104**, 333–339 (2019).
 18. Saini, R., Saini, S. & Sharma, S. Nanotechnology: The Future Medicine. *J Cutan Aesthet Surg* **3**, 32 (2010).
 19. Prasad, M., Buragohain, L., Ghosh, M. & Kumar, R. Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy. *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Therapeutic Aspects: Volume 1* **1**, 2779–2801 (2022).
 20. Fernandes, Q. *et al.* Shrinking the battlefield in cancer therapy: Nanotechnology against cancer stem cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **191**, 106586 (2023).
 21. Xia, Y., Xiong, Y., Lim, B. & Skrabalak, S. E. Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: Simple chemistry meets complex physics? *Angewandte Chemie - International Edition* **48**, 60–103 (2009).
 22. Peer, D. *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* **2**, 751–760 (2007).
 23. Ye, F., Zhao, Y., El-Sayed, R., Muhammed, M. & Hassan, M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. *Nano Today* **18**, 103–123 (2018).
 24. Etzioni, R. *et al.* Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* **94**, 981–990 (2002).

25. Sean Duffy & Charles Redman. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. *National Collaborating Centre for Cancer (UK)* (2011).
26. Cottet, V. *et al.* Low compliance with colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with large adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* **24**, 101–109 (2006).
27. Ye, F., Zhao, Y., El-Sayed, R., Muhammed, M. & Hassan, M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. *Nano Today* **18**, 103–123 (2018).
28. Pass, H. I., Beer, D. G., Joseph, S. & Massion, P. Biomarkers and molecular testing for early detection, diagnosis, and therapeutic prediction of lung cancer. *Thorac Surg Clin* **23**, 211–224 (2013).
29. Preedy, V. R. & Patel, V. B. Biomarkers in disease: Methods, discoveries and applications: Biomarkers in cancer. *Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications: Biomarkers in Cancer* 1–992 (2015) doi:10.1007/978-94-007-7681-4/COVER.
30. Danese, E. *et al.* Comparison of Genetic and Epigenetic Alterations of Primary Tumors and Matched Plasma Samples in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One* **10**, e0126417 (2015).
31. Desai, A. N. & Jere, A. Next-Generation Sequencing for Cancer Biomarker Discovery. *Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 2: From Basepairs to Bedsides* 103–125 (2015) doi:10.1007/978-3-319-15811-2_7.
32. Patel, S. & Ahmed, S. Emerging field of metabolomics: Big promise for cancer biomarker identification and drug discovery. *J Pharm Biomed Anal* **107**, 63–74 (2015).
33. Shandilya, R. *et al.* Nanobiosensors: Point-of-care approaches for cancer diagnostics. *Biosens Bioelectron* **130**, 147–165 (2019).
34. Singh, R. D. *et al.* Quantum dot based nano-biosensors for detection of circulating cell free miRNAs in lung carcinogenesis: From biology to clinical translation. *Front Genet* **9**, 616 (2018).
35. Cheng, Z., Li, M., Dey, R. & Chen, Y. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology 2021 14:1* **14**, 1–27 (2021).
36. Chen, Q., Ke, H., Dai, Z. & Liu, Z. Nanoscale theranostics for physical stimulus-responsive cancer therapies. *Biomaterials* **73**, 214–230 (2015).
37. Jardim, G. A. M. *et al.* Synthesis of Selenium-Quinone Hybrid Compounds with Potential Antitumor Activity via Rh-Catalyzed C-H Bond Activation and Click

- Reactions. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry* **23**, (2018).
38. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
 39. Hartshorn, C. M. *et al.* Nanotechnology Strategies To Advance Outcomes in Clinical Cancer Care. *ACS Nano* **12**, 24–43 (2018).
 40. Ali, E. S. *et al.* Targeting cancer cells with nanotherapeutics and nanodiagnostics: Current status and future perspectives. *Semin Cancer Biol* **69**, 52–68 (2021).
 41. Rosenblum, D., Joshi, N., Tao, W., Karp, J. M. & Peer, D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* **9**, (2018).
 42. Bae, K. H., Chung, H. J. & Park, T. G. Nanomaterials for Cancer Therapy and Imaging. *Mol Cells* **31**, 295–302 (2011).
 43. Goldberg, M., Langer, R. & Jia, X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed* **18**, 241–268 (2007).
 44. Tang, A., Kopečková, P. & Kopeček, J. Binding and cytotoxicity of HPMA copolymer conjugates to lymphocytes mediated by receptor-binding epitopes. *Pharm Res* **20**, 360–367 (2003).
 45. Matsumura, Y. & Maeda, H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs. *Cancer Res* **46**, 6387–6392 (1986).
 46. Yuan, F. *et al.* Vascular Permeability in a Human Tumor Xenograft: Molecular Size Dependence and Cutoff Size. *Cancer Res* **55**, 3752–3756 (1995).
 47. Peer, D. *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* **2**, 751–760 (2007).
 48. Maeda, H. Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: Background and future prospects. *Bioconjug Chem* **21**, 797–802 (2010).
 49. Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R. & Farokhzad, O. C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer* **17**, 20–37 (2016).
 50. Matsumura, Y. & Maeda, H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs1.
 51. Gerlowski, L. E. & Jain, R. K. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. *Microvasc Res* **31**, 288–305 (1986).

52. Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N. & Farokhzad, O. C. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev* **66**, 2–25 (2014).
53. Maeda, H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Adv Drug Deliv Rev* **91**, 3–6 (2015).
54. Hrkach, J. *et al.* Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med* **4**, (2012).
55. Eliasof, S. *et al.* Correlating preclinical animal studies and human clinical trials of a multifunctional, polymeric nanoparticle. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 15127–15132 (2013).
56. Zuckerman, J. E. *et al.* Correlating animal and human phase Ia/Ib clinical data with CALAA-01, a targeted, polymer-based nanoparticle containing siRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 11449–11454 (2014).
57. Bartlett, D. W. & Davis, M. E. Physicochemical and biological characterization of targeted, nucleic acid-containing nanoparticles. *Bioconjug Chem* **18**, 456–468 (2007).
58. Lee, H., Lee, K. & Tae, G. P. Hyaluronic acid-paclitaxel conjugate micelles: Synthesis, characterization, and antitumor activity. *Bioconjug Chem* **19**, 1319–1325 (2008).
59. Montet, X., Funovics, M., Montet-Abou, K., Weissleder, R. & Josephson, L. Multivalent effects of RGD peptides obtained by nanoparticle display. *J Med Chem* **49**, 6087–6093 (2006).
60. Hong, S. *et al.* The Binding Avidity of a Nanoparticle-Based Multivalent Targeted Drug Delivery Platform. *Chem Biol* **14**, 107–115 (2007).
61. Lee, A. L. Z., Wang, Y., Cheng, H. Y., Pervaiz, S. & Yang, Y. Y. The co-delivery of paclitaxel and Herceptin using cationic micellar nanoparticles. *Biomaterials* **30**, 919–927 (2009).
62. Bae, K. H., Lee, Y. & Park, T. G. Oil-encapsulating PEO-PPO-PEO/PEG shell cross-linked nanocapsules for target-specific delivery of paclitaxel. *Biomacromolecules* **8**, 650–656 (2007).
63. Yi, S. W. *et al.* Stable lipiodolized emulsions for hepatoma targeting and treatment by transcatheter arterial chemoembolization. *Journal of Controlled Release* **50**, 135–143 (1998).
64. Hubbell, J. A. Enhancing drug function. *Science (1979)* **300**, 595–596 (2003).

65. Allen, T. M. & Cullis, P. R. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science (1979)* **303**, 1818–1822 (2004).
66. Rivera Gil, P., Hühn, D., del Mercato, L. L., Sasse, D. & Parak, W. J. Nanopharmacy: Inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds. *Pharmacol Res* **62**, 115–125 (2010).
67. Lee, S. H., Choi, S. H., Kim, S. H. & Park, T. G. Thermally sensitive cationic polymer nanocapsules for specific cytosolic delivery and efficient gene silencing of siRNA: Swelling induced physical disruption of endosome by cold shock. *Journal of Controlled Release* **125**, 25–32 (2008).
68. Khan, I., Saeed, K. & Khan, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry* **12**, 908–931 (2019).
69. Irvani, S. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry* **13**, 2638–2650 (2011).
70. Lu, H. *et al.* Modular and Integrated Systems for Nanoparticle and Microparticle Synthesis—A Review. *Biosensors (Basel)* **10**, (2020).
71. Ealias, A. M. & Saravanakumar, M. P. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* **263**, 032019 (2017).
72. Xiao, J., Liu, P., Wang, C. X. & Yang, G. W. External field-assisted laser ablation in liquid: An efficient strategy for nanocrystal synthesis and nanostructure assembly. *Prog Mater Sci* **87**, 140–220 (2017).
73. Chan, H. K. & Kwok, P. C. L. Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach. *Adv Drug Deliv Rev* **63**, 406–416 (2011).
74. Navya, P. N. & Daima, H. K. Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives. *Nano Convergence 2016 3:1* **3**, 1–14 (2016).
75. Navya, P. N. *et al.* Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Convergence 2019 6:1* **6**, 1–30 (2019).
76. Sun, T. *et al.* Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 12320–12364 (2014).
77. Yue, J., Feliciano, T. J., Li, W., Lee, A. & Odom, T. W. Gold Nanoparticle Size and Shape Effects on Cellular Uptake and Intracellular Distribution of siRNA Nanoconstructs. *Bioconjug Chem* **28**, 1791–1800 (2017).

78. Huang, K. *et al.* Size-dependent localization and penetration of ultrasmall gold nanoparticles in cancer cells, multicellular spheroids, and tumors in vivo. *ACS Nano* **6**, 4483–4493 (2012).
79. Lu, F., Wu, S. H., Hung, Y. & Mou, C. Y. Size effect on cell uptake in well-suspended, uniform mesoporous silica nanoparticles. *Small* **5**, 1408–1413 (2009).
80. Chithrani, B. D., Ghazani, A. A. & Chan, W. C. W. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett* **6**, 662–668 (2006).
81. Decuzzi, P. *et al.* Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles. *Journal of Controlled Release* **141**, 320–327 (2010).
82. Huang, X., Teng, X., Chen, D., Tang, F. & He, J. The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function. *Biomaterials* **31**, 438–448 (2010).
83. Cho, E. C., Xie, J., Wurm, P. A. & Xia, Y. Understanding the role of surface charges in cellular adsorption versus internalization by selectively removing gold nanoparticles on the cell surface with a I₂/KI etchant. *Nano Lett* **9**, 1080–1084 (2009).
84. He, C., Hu, Y., Yin, L., Tang, C. & Yin, C. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Biomaterials* **31**, 3657–3666 (2010).
85. Xiao, K. *et al.* The effect of surface charge on in vivo biodistribution of PEG-oligocholeic acid based micellar nanoparticles. *Biomaterials* **32**, 3435–3446 (2011).
86. Harush-Frenkel, O., Debotton, N., Benita, S. & Altschuler, Y. Targeting of nanoparticles to the clathrin-mediated endocytic pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **353**, 26–32 (2007).
87. Zhao, F. *et al.* Cellular Uptake, Intracellular Trafficking, and Cytotoxicity of Nanomaterials. *Small* **7**, 1322–1337 (2011).
88. Krasnici, S. *et al.* Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. *Int J Cancer* **105**, 561–567 (2003).
89. Campbell, R. B. *et al.* Cationic Charge Determines the Distribution of Liposomes between the Vascular and Extravascular Compartments of Tumors 1.
90. Villanueva, A. *et al.* The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells. *Nanotechnology* **20**, 115103 (2009).

91. Du, J. Z., Du, X. J., Mao, C. Q. & Wang, J. Tailor-Made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery. *J Am Chem Soc* **133**, 17560–17563 (2011).
92. Yuan, Y. Y. *et al.* Surface Charge Switchable Nanoparticles Based on Zwitterionic Polymer for Enhanced Drug Delivery to Tumor. *Advanced Materials* **24**, 5476–5480 (2012).
93. Daima, H. K. *et al.* Synergistic influence of polyoxometalate surface corona towards enhancing the antibacterial performance of tyrosine-capped Ag nanoparticles. *Nanoscale* **6**, 758–765 (2013).
94. Daima, H. K., Selvakannan, P. R., Shukla, R., Bhargava, S. K. & Bansal, V. Fine-Tuning the Antimicrobial Profile of Biocompatible Gold Nanoparticles by Sequential Surface Functionalization Using Polyoxometalates and Lysine. *PLoS One* **8**, e79676 (2013).
95. Bagwe, R. P., Hilliard, L. R. & Tan, W. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding. *Langmuir* **22**, 4357–4362 (2006).
96. Mout, R., Moyano, D. F., Rana, S. & Rotello, V. M. Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine. *Chem Soc Rev* **41**, 2539–2544 (2012).
97. Laurent, S. *et al.* Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications. *Chem Rev* **108**, 2064–2110 (2008).
98. Kumar Sharma, T. *et al.* Aptamer-mediated ‘turn-off/turn-on’ nanozyme activity of gold nanoparticles for kanamycin detection. *Chemical Communications* **50**, 15856–15859 (2014).
99. Boisselier, E. & Astruc, D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev* **38**, 1759–1782 (2009).
100. Kulkarni, S. A. & Feng, S. S. Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for drug delivery. *Pharm Res* **30**, 2512–2522 (2013).
101. Chung, Y. Il *et al.* The effect of surface functionalization of PLGA nanoparticles by heparin- or chitosan-conjugated Pluronic on tumor targeting. *Journal of Controlled Release* **143**, 374–382 (2010).
102. Patil, Y. B., Toti, U. S., Khdair, A., Ma, L. & Panyam, J. Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery. *Biomaterials* **30**, 859–866 (2009).

103. Wu, J. *et al.* Robust, responsive, and targeted PLGA anticancer nanomedicines by combination of reductively cleavable surfactant and covalent hyaluronic acid coating. *ACS Appl Mater Interfaces* **9**, 3985–3994 (2017).
104. Yin Win, K. & Feng, S. S. Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials* **26**, 2713–2722 (2005).
105. Kumar, A. *et al.* Gold nanoparticles functionalized with therapeutic and targeted peptides for cancer treatment. *Biomaterials* **33**, 1180–1189 (2012).
106. Heo, D. N. *et al.* Gold nanoparticles surface-functionalized with paclitaxel drug and biotin receptor as theranostic agents for cancer therapy. *Biomaterials* **33**, 856–866 (2012).
107. Brown, S. D. *et al.* Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *J Am Chem Soc* **132**, 4678–4684 (2010).
108. Liu, Z., Tabakman, S., Welsher, K. & Dai, H. Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. *Nano Research* 2009 2:2 **2**, 85–120 (2010).
109. Kam, N. W. S., Liu, Z. & Dai, H. Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing. *J Am Chem Soc* **127**, 12492–12493 (2005).
110. Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N. & Dai, H. Supramolecular chemistry on water- Soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano* **1**, 50–56 (2007).
111. Hillier, S. M. *et al.* Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res* **69**, 6932–6940 (2009).
112. Zhang, C. *et al.* Specific Targeting of Tumor Angiogenesis by RGD-Conjugated Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles Using a Clinical 1.5-T Magnetic Resonance Scanner. *Cancer Res* **67**, 1555–1562 (2007).
113. Choi, C. H. J., Alabi, C. A., Webster, P. & Davis, M. E. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 1235–1240 (2010).
114. Werner, M. E. *et al.* Folate-targeted nanoparticle delivery of chemo- and radiotherapeutics for the treatment of ovarian cancer peritoneal metastasis. *Biomaterials* **32**, 8548–8554 (2011).

115. Kim, D., Jeong, Y. Y. & Jon, S. A drug-loaded aptamer - Gold nanoparticle bioconjugate for combined ct imaging and therapy of prostate cancer. *ACS Nano* **4**, 3689–3696 (2010).
116. Accardo, A. & Morelli, G. Review peptide-targeted liposomes for selective drug delivery: Advantages and problematic issues. *Peptide Science* **104**, 462–479 (2015).
117. Toshima, N. & Yonezawa, T. Bimetallic nanoparticles—novel materials for chemical and physical applications. *New Journal of Chemistry* **22**, 1179–1201 (1998).
118. Nascimento, M. A., Cruz, J. C., Rodrigues, G. D., de Oliveira, A. F. & Lopes, R. P. Synthesis of polymetallic nanoparticles from spent lithium-ion batteries and application in the removal of reactive blue 4 dye. *J Clean Prod* **202**, 264–272 (2018).
119. Joudeh, N. & Linke, D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology* 2022 20:1 **20**, 1–29 (2022).
120. Reza Ghorbani, H., Molaei -, M., Mary Ealias, A. & P, S. M. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* **263**, (2017).
121. Gupta, S. M. & Tripathi, M. An overview of commonly used semiconductor nanoparticles in photocatalysis. *High Energy Chemistry* 2012 46:1 **46**, 1–9 (2011).
122. Sun, S., Murray, C. B., Weller, D., Folks, L. & Moser, A. Monodisperse FePt Nanoparticles and Ferromagnetic FePt Nanocrystal Superlattices. *Science (1979)* **287**, 1989–1992 (2000).
123. C. Thomas, S., Harshita, Kumar Mishra, P. & Talegaonkar, S. Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery.
124. Moreno-Vega, A. I., Gómez-Quintero, T., Nuñez-Anita, R. E., Acosta-Torres, L. S. & Castaño, V. Polymeric and ceramic nanoparticles in biomedical applications. *J Nanotechnol* (2012) doi:10.1155/2012/936041.
125. D'Amato, R. *et al.* Synthesis of ceramic nanoparticles by laser pyrolysis: From research to applications. *J Anal Appl Pyrolysis* **104**, 461–469 (2013).
126. Mekuye, B. & Abera, B. Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano Select* **4**, 486–501 (2023).
127. Dreaden, E. C., Alkilany, A. M., Huang, X., Murphy, C. J. & El-Sayed, M. A. The golden age: Gold nanoparticles for biomedicine. *Chem Soc Rev* **41**, 2740–2779 (2012).

128. Khan, Y. *et al.* Classification, Synthetic, and Characterization Approaches to Nanoparticles, and Their Applications in Various Fields of Nanotechnology: A Review. *Catalysts* 2022, Vol. 12, Page 1386 **12**, 1386 (2022).
129. Kashyap, B. K. *et al.* Smart Nanomaterials in Cancer Theranostics: Challenges and Opportunities. *ACS Omega* **8**, 14290 (2023).
130. Korsvik, C., Patil, S., Seal, S. & Self, W. T. Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles. *Chem Commun (Camb)* 1056–1058 (2007) doi:10.1039/B615134E.
131. Fisher, T. J. *et al.* Structure-activity relationship of nanostructured ceria for the catalytic generation of hydroxyl radicals. *Nanoscale* **11**, 4552–4561 (2019).
132. Patel, V. *et al.* Ligand-mediated reversal of the oxidation state dependent ROS scavenging and enzyme mimicking activity of ceria nanoparticles. *Chem Commun (Camb)* **54**, 13973–13976 (2018).
133. Ekimov, A. I. & Onushchenko, A. A. Quantum Size Effect in Three-Dimensional Microscopic Semiconductor Crystals. *JETP Lett* **118**, S15–S17 (2023).
134. Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A. & Hu, J. Application of Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy - A Mini-Review. *Int J Med Sci* **17**, 2964 (2020).
135. Zottel, A., Paska, A. V. & Jovčevska, I. Nanotechnology Meets Oncology: Nanomaterials in Brain Cancer Research, Diagnosis and Therapy. *Materials* 2019, Vol. 12, Page 1588 **12**, 1588 (2019).
136. Bilan, R., Nabiev, I. & Sukhanova, A. Quantum Dot-Based Nanotools for Bioimaging, Diagnostics, and Drug Delivery. *ChemBioChem* **17**, 2103–2114 (2016).
137. Dey, R., Mazumder, S., Mitra, M. K., Mukherjee, S. & Das, G. C. Review: Biofunctionalized quantum dots in biology and medicine. *J Nanomater* **2009**, (2009).
138. Zrazhevskiy, P. & Gao, X. Multifunctional quantum dots for personalized medicine. *Nano Today* **4**, 414–428 (2009).
139. Matea, C. T. *et al.* Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *Int J Nanomedicine* **12**, 5421–5431 (2017).
140. Pan, K. & Zhong, Q. Organic Nanoparticles in Foods: Fabrication, Characterization, and Utilization. *Annu Rev Food Sci Technol* **7**, 245–266 (2016).
141. Ng, K. K. & Zheng, G. Molecular Interactions in Organic Nanoparticles for Phototheranostic Applications. *Chem Rev* **115**, 11012–11042 (2015).

142. Gujrati, M. *et al.* Multifunctional Cationic Lipid-Based Nanoparticles Facilitate Endosomal Escape and Reduction-Triggered Cytosolic siRNA Release. *Mol Pharm* **11**, 2734 (2014).
143. Malam, Y., Loizidou, M. & Seifalian, A. M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends Pharmacol Sci* **30**, 592–599 (2009).
144. Bozzuto, G. & Molinari, A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine* **10**, 975–999 (2015).
145. Fenske, D. B. & Cullis, P. R. Liposomal nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv* **5**, 25–44 (2008).
146. Allen, T. M., Mehra, T., Hansen, C. & Cheel Chin, Y. Stealth Liposomes: An Improved Sustained Release System for 1- β -D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* **52**, 2431–2439 (1992).
147. Kumari, A., Yadav, S. K. & Yadav, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces* **75**, 1–18 (2010).
148. Masood, F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Materials Science and Engineering: C* **60**, 569–578 (2016).
149. Zhong, Y., Meng, F., Deng, C. & Zhong, Z. Ligand-directed active tumor-targeting polymeric nanoparticles for cancer chemotherapy. *Biomacromolecules* **15**, 1955–1969 (2014).
150. Kamaly, N., Xiao, Z., Valencia, P. M., Radovic-Moreno, A. F. & Farokhzad, O. C. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation. *Chem Soc Rev* **41**, 2971–3010 (2012).
151. Zhu, D. *et al.* Docetaxel (DTX)-loaded polydopamine-modified TPGS-PLA nanoparticles as a targeted drug delivery system for the treatment of liver cancer. *Acta Biomater* **30**, 144–154 (2016).
152. Chehelgerdi, M. *et al.* Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: overcoming hurdles in its clinical implementation. *Mol Cancer* **22**, 169 (2023).
153. Pantshwa, J. M., Kondiah, P. P. D., Choonara, Y. E., Marimuthu, T. & Pillay, V. Nanodrug Delivery Systems for the Treatment of Ovarian Cancer. *Cancers 2020, Vol. 12, Page 213* **12**, 213 (2020).
154. Barani, M., Bilal, M., Sabir, F., Rahdar, A. & Kyzas, G. Z. Nanotechnology in ovarian cancer: Diagnosis and treatment. *Life Sci* **266**, 118914 (2021).

155. Fathi, M. *et al.* Chitosan-based multifunctional nanomedicines and theranostics for targeted therapy of cancer. *Med Res Rev* **38**, 2110–2136 (2018).
156. Yu, F., Jiang, F., Tang, X. & Wang, B. N-octyl-N-arginine-chitosan micelles for gambogic acid intravenous delivery: characterization, cell uptake, pharmacokinetics, and biodistribution. *Drug Dev Ind Pharm* **44**, 615–623 (2018).
157. Kazemi, M. *et al.* Pegylated multifunctional pH-responsive targeted polymeric micelles for ovarian cancer therapy: synthesis, characterization and pharmacokinetic study. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* **70**, 1012–1026 (2021).
158. Joudeh, N. & Linke, D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology* 2022 20:1 **20**, 1–29 (2022).
159. Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A. & Hu, J. Application of Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy - A Mini-Review. *Int J Med Sci* **17**, 2964 (2020).
160. Bianco, A., Kostarelos, K. & Prato, M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Curr Opin Chem Biol* **9**, 674–679 (2005).
161. Coleman, J. N. *et al.* Nonlinear photoluminescence from van Hove singularities in multiwalled carbon nanotubes. *Optics Letters, Vol. 28, Issue 4, pp. 266-268* **28**, 266–268 (2003).
162. Yu, X. *et al.* Inhibiting Metastasis and Preventing Tumor Relapse by Triggering Host Immunity with Tumor-Targeted Photodynamic Therapy Using Photosensitizer-Loaded Functional Nanographenes. *ACS Nano* **11**, 10147–10158 (2017).
163. Karnati, K. R. & Wang, Y. Understanding Co-loading and Releasing of Doxorubicin and Paclitaxel using Chitosan Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes by Molecular Dynamics Simulations. *Phys Chem Chem Phys* **20**, 9389 (2018).
164. Tîlmaciu, C. M. & Morris, M. C. Carbon nanotube biosensors. *Front Chem* **3**, 162923 (2015).
165. Krishna, K. V., Ménard-Moyon, C., Verma, S. & Bianco, A. Graphene-Based Nanomaterials for Nanobiotechnology and Biomedical Applications. *Nanomedicine* **8**, 1669–1688 (2013).
166. Liu, J., Dong, J., Zhang, T. & Peng, Q. Graphene-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and cancer therapy. *Journal of Controlled Release* **286**, 64–73 (2018).

167. Mroz, P. *et al.* Photodynamic therapy with fullerenes. *Photochemical and Photobiological Sciences* **6**, 1139–1149 (2007).
168. Chen, Z., Mao, R. & Liu, Y. Fullerenes for Cancer Diagnosis and Therapy: Preparation, Biological and Clinical Perspectives. *Curr Drug Metab* **13**, 1035–1045 (2012).
169. Tabata, Y., Murakami, Y. & Ikada, Y. Photodynamic Effect of Polyethylene Glycol–modified Fullerene on Tumor. *Japanese Journal of Cancer Research* **88**, 1108–1116 (1997).
170. Rashidi, N., Davidson, M., Apostolopoulos, V. & Nurgali, K. Nanoparticles in cancer diagnosis and treatment: Progress, challenges, and opportunities. *J Drug Deliv Sci Technol* **95**, 105599 (2024).
171. Pulumati, A., Pulumati, A., Dwarakanath, B. S., Verma, A. & Papineni, R. V. L. Technological advancements in cancer diagnostics: Improvements and limitations. *Cancer Rep* **6**, e1764 (2023).
172. Krzyszczyk, P. *et al.* The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. <https://doi.org/10.1142/S2339547818300020> **06**, 79–100 (2019).
173. Sun, R. *et al.* Imaging approaches and radiomics: toward a new era of ultraprecision radioimmunotherapy? *J Immunother Cancer* **10**, e004848 (2022).
174. Raheem, M. A. *et al.* Advances in nanoparticles-based approaches in cancer theranostics. *OpenNano* **12**, 100152 (2023).
175. García-Figueiras, R. *et al.* How clinical imaging can assess cancer biology. *Insights into Imaging 2019 10:1* **10**, 1–35 (2019).
176. Oh, I. hyeok *et al.* Cancer cell-specific photoactivity of pheophorbide a-glycol chitosan nanoparticles for photodynamic therapy in tumor-bearing mice. *Biomaterials* **34**, 6454–6463 (2013).
177. Bakhtiary, Z. *et al.* Targeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for early detection of cancer: Possibilities and challenges. *Nanomedicine* **12**, 287–307 (2016).
178. Singh, R. Nanotechnology based therapeutic application in cancer diagnosis and therapy. *3 Biotech 2019 9:11* **9**, 1–29 (2019).
179. Jia, S., Zhang, R., Li, Z. & Li, J. Clinical and biological significance of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes as biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget* **8**, 55632 (2017).
180. Chevillet, J. R., Lee, I., Briggs, H. A., He, Y. & Wang, K. Issues and Prospects of microRNA-Based Biomarkers in Blood and Other Body Fluids. *Molecules 2014, Vol. 19, Pages 6080-6105* **19**, 6080–6105 (2014).

181. Salahandish, R. *et al.* Label-free ultrasensitive detection of breast cancer miRNA-21 biomarker employing electrochemical nano-genosensor based on sandwiched AgNPs in PANI and N-doped graphene. *Biosens Bioelectron* **120**, 129–136 (2018).
182. Hasanzadeh, M. *et al.* Ultrasensitive immunoassay of tumor protein CA 15.3 in MCF-7 breast cancer cell lysates and unprocessed human plasma using gold nanoparticles doped on the structure of mesoporous silica. *Int J Biol Macromol* **120**, 2493–2508 (2018).
183. Süel, G. Use of fluorescence microscopy to analyze genetic circuit dynamics. *Methods Enzymol* **497**, 275–293 (2011).
184. Augustine, R. *et al.* Imaging cancer cells with nanostructures: Prospects of nanotechnology driven non-invasive cancer diagnosis. *Adv Colloid Interface Sci* **294**, 102457 (2021).
185. Kano, H. & Hamaguchi, H.-O. In-vivo multi-nonlinear optical imaging of a living cell using a supercontinuum light source generated from a photonic crystal fiber. *Opt Express* **14**, 2798–2804 (2006).
186. Liu, B., Jiang, B., Zheng, Z. & Liu, T. Semiconductor quantum dots in tumor research. *J Lumin* **209**, 61–68 (2019).
187. Amiot, C. L., Xu, S., Liang, S., Pan, L. & Zhao, J. X. Near-infrared fluorescent materials for sensing of biological targets. *Sensors* **8**, 3082–3105 (2008).
188. Nifontova, G. *et al.* Engineering of fluorescent biomaging tools for cancer cell targeting based on polyelectrolyte microcapsules encoded with quantum dots. <https://doi.org/10.1117/12.2530281> **11207**, 516–521 (2019).
189. Cheng, K. *et al.* Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications of a Targeted Dual-Modal Near-Infrared-II Fluorescence and Photoacoustic Imaging Nanoprobe. *ACS Nano* **11**, 12276–12291 (2017).
190. Siddique, S. & Chow, J. C. L. Application of Nanomaterials in Biomedical Imaging and Cancer Therapy. *Nanomaterials 2020, Vol. 10, Page 1700* **10**, 1700 (2020).
191. Boschi, F. & de Sanctis, F. Overview of the optical properties of fluorescent nanoparticles for optical imaging. *Eur J Histochem* **61**, (2017).
192. De-La-Cuesta, J., González, E. & Pomposo, J. A. Advances in Fluorescent Single-Chain Nanoparticles. *Molecules* **22**, (2017).
193. Wu, W. *et al.* An organic NIR-II nanofluorophore with aggregation-induced emission characteristics for in vivo fluorescence imaging. *Int J Nanomedicine* **14**, 3571–3582 (2019).

194. Zhong, Y. *et al.* In vivo molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-IIb rare-earth nanoparticles. *Nat Biotechnol* **37**, 1322–1331 (2019).
195. Lécuyer, T. *et al.* Chemically engineered persistent luminescence nanoprobe for bioimaging. *Theranostics* **6**, 2488–2524 (2016).
196. Hahn, . R *et al.* Persistent luminescence mechanisms: human imagination at work. *Optical Materials Express, Vol. 2, Issue 4, pp. 371-381* **2**, 371–381 (2012).
197. Lecuyer, T., Teston, E., Maldiney, T., Scherman, D. & Richard, C. Physico-chemical characterizations of Cr doped persistent luminescence nanoparticles. <https://doi.org/10.1117/12.2207477> **9722**, 117–124 (2016).
198. Sharma, S. K. *et al.* Persistent luminescence in nanophosphors for long term in-vivo bio-imaging. <https://doi.org/10.1117/12.2075585> **9337**, 59–64 (2015).
199. Shao, C. *et al.* Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer. *Mater Today Bio* **17**, 100441 (2022).
200. Chen, X. *et al.* Novel iodinated gold nanoclusters for precise diagnosis of thyroid cancer. *Nanoscale* **9**, 2219–2231 (2017).
201. Fanfone, D. *et al.* Molecular imaging of galectin-1 expression as a biomarker of papillary thyroid cancer by using peptide-functionalized imaging probes. *Biology (Basel)* **9**, 53 (2020).
202. Cortese, L. *et al.* The LUCA device: a multi-modal platform combining diffuse optics and ultrasound imaging for thyroid cancer screening. *Biomed Opt Express* **12**, 3392–3409 (2021).
203. Raheem, M. A. *et al.* Advances in nanoparticles-based approaches in cancer theranostics. *OpenNano* **12**, 100152 (2023).
204. Dou, X. *et al.* Water-soluble metal nanoclusters: Recent advances in molecular-level exploration and biomedical applications. *Dalton Transactions* **48**, 10385–10392 (2019).
205. Hada, A. M. *et al.* Folic acid functionalized gold nanoclusters for enabling targeted fluorescence imaging of human ovarian cancer cells. *Talanta* **225**, (2021).
206. Gao, S. *et al.* Near-infrared fluorescence imaging of cancer cells and tumors through specific biosynthesis of silver nanoclusters. *Scientific Reports 2014 4:1* **4**, 1–6 (2014).
207. Siddique, S. & Chow, J. C. L. Application of Nanomaterials in Biomedical Imaging and Cancer Therapy. *Nanomaterials 2020, Vol. 10, Page 1700* **10**, 1700 (2020).
208. Dong, Y. C. *et al.* Effect of Gold Nanoparticle Size on Their Properties as Contrast Agents for Computed Tomography. *Scientific Reports 2019 9:1* **9**, 1–13 (2019).

209. Raheem, M. A. *et al.* Advances in nanoparticles-based approaches in cancer theranostics. *OpenNano* **12**, 100152 (2023).
210. Bouché, M. & Cormode, D. P. Biodegradable AuNP-Based Plasmonic Nanogels as Contrast Agents for Computed Tomography and Photoacoustics. in *Methods in Molecular Biology* vol. 2393 773–796 (Humana Press Inc., 2022).
211. Augustine, R. *et al.* Imaging cancer cells with nanostructures: Prospects of nanotechnology driven non-invasive cancer diagnosis. *Adv Colloid Interface Sci* **294**, 102457 (2021).
212. Chandrasekaran, R. *et al.* Labeling and tracking cells with gold nanoparticles. *Drug Discov Today* **26**, 94–105 (2021).
213. Cole, L. E., Ross, R. D., Tilley, J. M., Vargo-Gogola, T. & Roeder, R. K. Gold nanoparticles as contrast agents in X-ray imaging and computed tomography. *Nanomedicine* **10**, 321–341 (2015).
214. Umeda, Y., Kojima, C., Harada, A., Horinaka, H. & Kono, K. PEG-attached PAMAM dendrimers encapsulating gold nanoparticles: Growing gold nanoparticles in the dendrimers for improvement of their photothermal properties. *Bioconjug Chem* **21**, 1559–1564 (2010).
215. Manjili, M. H. The inherent premise of immunotherapy for cancer dormancy. *Cancer Res* **74**, 6745–6749 (2014).
216. Silvestri, A. *et al.* Design of functionalized gold nanoparticle probes for computed tomography imaging. *Contrast Media Mol Imaging* **11**, 405–414 (2016).
217. Nakagawa, T. *et al.* X-ray computed tomography imaging of a tumor with high sensitivity using gold nanoparticles conjugated to a cancer-specific antibody via polyethylene glycol chains on their surface. *Sci Technol Adv Mater* **17**, 387–397 (2016).
218. Mok, P. L. *et al.* Micro-Computed Tomography Detection of Gold Nanoparticle-Labelled Mesenchymal Stem Cells in the Rat Subretinal Layer. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol. 18, Page 345 **18**, 345 (2017).
219. Aziz, F. *et al.* Novel route synthesis of porous and solid gold nanoparticles for investigating their comparative performance as contrast agent in computed tomography scan and effect on liver and kidney function. *Int J Nanomedicine* **12**, 1555–1563 (2017).
220. Kim, D., Park, S., Jae, H. L., Yong, Y. J. & Jon, S. Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo X-ray computed tomography imaging. *J Am Chem Soc* **129**, 7661–7665 (2007).

221. Menk, R. H. *et al.* Gold nanoparticle labeling of cells is a sensitive method to investigate cell distribution and migration in animal models of human disease. *Nanomedicine* **7**, 647–654 (2011).
222. Khademi, S. *et al.* Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of head and neck cancer: An in vivo study. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* **114**, 105554 (2019).
223. Hainfeld, J. F. *et al.* Small, Long Blood Half-Life Iodine Nanoparticle for Vascular and Tumor Imaging. *Scientific Reports* **2018 8:1** **8**, 1–10 (2018).
224. Sun, N. *et al.* ¹³¹I-labeled polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for targeted tumor spect/ct imaging and radionuclide therapy. *Int J Nanomedicine* **14**, 4367–4381 (2019).
225. Kim, H. *et al.* Simultaneous sentinel lymph node computed tomography and locoregional chemotherapy for lymph node metastasis in rabbit using an iodine-docetaxel emulsion. *Oncotarget* **8**, 27177 (2017).
226. Kinsella, J. M. *et al.* X-ray computed tomography imaging of breast cancer by using targeted peptide-labeled bismuth sulfide nanoparticles. *Angewandte Chemie - International Edition* **50**, 12308–12311 (2011).
227. Toy, R., Bauer, L., Hoimes, C., Ghaghada, K. B. & Karathanasis, E. Targeted nanotechnology for cancer imaging. *Adv Drug Deliv Rev* **76**, 79–97 (2014).
228. Zhang, G. *et al.* Oxygen-enriched Fe₃O₄/Gd₂O₃ nanopencuts for tumor-targeting MRI and ROS-triggered dual-modal cancer therapy through platinum (IV) prodrugs delivery. *Chemical Engineering Journal* **388**, 124269 (2020).
229. Caro, C., Carmen Muñoz-Hernández, M., Leal, M. P. & García-Martín, M. L. In vivo pharmacokinetics of magnetic nanoparticles. in *Methods in Molecular Biology* vol. 1718 409–419 (Humana Press Inc., 2018).
230. Amin, A. *et al.* Protocol for the PRIMARY clinical trial, a prospective, multicentre, cross-sectional study of the additive diagnostic value of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography/computed tomography to multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnostic setting for men being investigated for prostate cancer. *BJU Int* **125**, 515–524 (2020).
231. Rhee, C. M., Bhan, I., Alexander, E. K. & Brunelli, S. M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* **172**, 153–159 (2012).

232. Hossein, H. H. S. *et al.* Functionalization of Magnetic Nanoparticles by Folate as Potential MRI Contrast Agent for Breast Cancer Diagnostics. *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 4053 **25**, 4053 (2020).
233. McMahon, M. T. & Bulte, J. W. M. Two decades of dendrimers as versatile MRI agents: a tale with and without metals. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **10**, e1496 (2018).
234. Wei, H. *et al.* Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**, 2325–2330 (2017).
235. Betzer, O. *et al.* Core/Shell Iron Oxide@Gold nanoparticles for dual-modal CT/MRI imaging. <https://doi.org/10.1117/12.2548430> **11254**, 134–142 (2020).
236. Na, H. Bin, Song, I. C. & Hyeon, T. Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents. *Advanced Materials* **21**, 2133–2148 (2009).
237. Lee, N. & Hyeon, T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem Soc Rev* **41**, 2575–2589 (2012).
238. Smolensky, E. D. *et al.* Scaling laws at the nanosize: The effect of particle size and shape on the magnetism and relaxivity of iron oxide nanoparticle contrast agents. *J Mater Chem B* **1**, 2818–2828 (2013).
239. Jun, Y. W., Seo, J. W. & Cheon, J. Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. *Acc Chem Res* **41**, 179–189 (2008).
240. Smolensky, E. D. *et al.* Scaling laws at the nanosize: The effect of particle size and shape on the magnetism and relaxivity of iron oxide nanoparticle contrast agents. *J Mater Chem B* **1**, 2818–2828 (2013).
241. Toy, R., Bauer, L., Hoimes, C., Ghaghada, K. B. & Karathanasis, E. Targeted nanotechnology for cancer imaging. *Adv Drug Deliv Rev* **76**, 79–97 (2014).
242. Zhang, C. *et al.* Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner. *Cancer Res* **67**, 1555–1562 (2007).
243. Hsieh, W. J. *et al.* In vivo tumor targeting and imaging with anti-vascular endothelial growth factor antibody-conjugated dextran-coated iron oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine* **7**, 2833–2842 (2012).
244. He, Y. *et al.* Anti-CXCR4 monoclonal antibody conjugated to ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles in an application of MR molecular imaging of pancreatic cancer cell lines. *Acta radiol* **53**, 1049–1058 (2012).

245. Artemov, D., Mori, N., Okollie, B. & Bhujwalla, Z. M. MR molecular imaging of the Her-2/neu receptor in breast cancer cells using targeted iron oxide nanoparticles. *Magn Reson Med* **49**, 403–408 (2003).
246. Kresse, M. *et al.* Targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells in vivo by using transferrin receptor pathways. *Magn Reson Med* **40**, 236–242 (1998).
247. Park, J. *et al.* Fibronectin extra domain B-specific aptide conjugated nanoparticles for targeted cancer imaging. *Journal of Controlled Release* **163**, 111–118 (2012).
248. Lee, G. Y. *et al.* Theranostic nanoparticles with controlled release of gemcitabine for targeted therapy and MRI of pancreatic cancer. *ACS Nano* **7**, 2078–2089 (2013).
249. Zhang, D. *et al.* MR imaging of tumor angiogenesis using sterically stabilized Gd-DTPA liposomes targeted to CD105. *Eur J Radiol* **70**, 180–189 (2009).
250. Kelly, K. A. *et al.* Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle. *Circ Res* **96**, 327–336 (2005).
251. Boles, K. S. *et al.* MR angiogenesis imaging with Robo4- vs. $\alpha V\beta 3$ -targeted nanoparticles in a B16/F10 mouse melanoma model. *FASEB Journal* **24**, 4262–4270 (2010).
252. Schmieder, A. H. *et al.* Three-dimensional MR mapping of angiogenesis with $\alpha 5\beta 1$ ($\alpha v\beta 3$)-targeted theranostic nanoparticles in the MDA-MB-435 xenograft mouse model. *FASEB Journal* **22**, 4179–4189 (2008).
253. Mulder, W. J. M. *et al.* MR molecular imaging and fluorescence microscopy for identification of activated tumor endothelium using a bimodal lipidic nanoparticle. *FASEB Journal* **19**, 2008–2010 (2005).
254. Paulis, L. E. M. *et al.* Targeting of ICAM-1 on vascular endothelium under static and shear stress conditions using a liposomal Gd-based MRI contrast agent. *J Nanobiotechnology* **10**, 1–12 (2012).
255. Langereis, S., Geelen, T., Gröll, H., Strijkers, G. J. & Nicolay, K. Paramagnetic liposomes for molecular MRI and MRI-guided drug delivery. *NMR Biomed* **26**, 728–744 (2013).
256. Kaneda, M. M., Caruthers, S., Lanza, G. M. & Wickline, S. A. Perfluorocarbon Nanoemulsions for quantitative molecular imaging and targeted therapeutics. *Ann Biomed Eng* **37**, 1922–1933 (2009).
257. Ghaghanda, K. B. *et al.* New Dual Mode Gadolinium Nanoparticle Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One* **4**, e7628 (2009).

258. Elias, D. R., Poloukhine, A., Popik, V. & Tsourkas, A. Effect of ligand density, receptor density, and nanoparticle size on cell targeting. *Nanomedicine* **9**, 194–201 (2013).
259. Peiris, P. M. *et al.* Imaging metastasis using an integrin-targeting chain-shaped nanoparticle. *ACS Nano* **6**, 8783–8795 (2012).
260. Gay, L. J. & Felding-Habermann, B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* **11**, 123–134 (2011).
261. Felding-Habermann, B., Habermann, R., Saldívar, E. & Ruggeri, Z. M. Role of $\beta 3$ integrins in melanoma cell adhesion to activated platelets under flow. *Journal of Biological Chemistry* **271**, 5892–5900 (1996).
262. McCarty, O. J. T., Mousa, S. A., Bray, P. F. & Konstantopoulos, K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood* **96**, 1789–1797 (2000).
263. Arnaout, M. A., Mahalingam, B. & Xiong, J. P. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* **21**, 381–410 (2005).
264. Felding-Habermann, B. *et al.* Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 1853–1858 (2001).
265. Lorger, M., Krueger, J. S., O’Neal, M., Staflin, K. & Felding-Habermann, B. Activation of tumor cell integrin $\alpha\beta 3$ controls angiogenesis and metastatic growth in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 10666–10671 (2009).
266. Desgrosellier, J. S. & Chersesh, D. A. Integrins in cancer: Biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* **10**, 9–22 (2010).
267. Peiris, P. M. *et al.* Treatment of cancer micrometastasis using a multicomponent chain-like nanoparticle. *Journal of Controlled Release* **173**, 51–58 (2014).
268. Cholkar, K., Hirani, N. D. & Natarajan, C. Nanotechnology-Based Medical and Biomedical Imaging for Diagnostics. *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices* 355–374 (2017) doi:10.1016/B978-0-323-42978-8.00014-0.
269. Bayer, C. L., Luke, G. P. & Emelianov, S. Y. PHOTOACOUSTIC IMAGING FOR MEDICAL DIAGNOSTICS. *Acoust Today* **8**, 15 (2012).
270. Jain, P. K., Lee, K. S., El-Sayed, I. H. & El-Sayed, M. A. Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine. *Journal of Physical Chemistry B* **110**, 7238–7248 (2006).

271. Chen, Y.-S. *et al.* Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy. *Opt Express* **18**, 8867 (2010).
272. Bayer, C. L. *et al.* Multiplex photoacoustic molecular imaging using targeted silica-coated gold nanorods. *Biomed Opt Express* **2**, 1828 (2011).
273. Rich, L. J. & Seshadri, M. Photoacoustic imaging of salivary glands. *Biomed Opt Express* **6**, 3157 (2015).
274. Santos, B. S. & Ferreira, M. J. Positron emission tomography in ischemic heart disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia* **38**, 599–608 (2019).
275. Lee, S. B. *et al.* Engineering of Radioiodine-Labeled Gold Core-Shell Nanoparticles As Efficient Nuclear Medicine Imaging Agents for Trafficking of Dendritic Cells. *ACS Appl Mater Interfaces* **9**, 8480–8489 (2017).
276. Simón, M., Jørgensen, J. T., Norregaard, K. & Kjaer, A. 18F-FDG positron emission tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response evaluation of nanoparticle-mediated photothermal therapy. *Scientific Reports* **10**:1 **10**, 1–9 (2020).
277. Fu, L. & Ke, H. Te. Nanomaterials incorporated ultrasound contrast agents for cancer theranostics. *Cancer Biol Med* **13**, 313–324 (2016).
278. Misra, R., Acharya, S. & Sahoo, S. K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today* **15**, 842–850 (2010).
279. Sengupta, S. *et al.* Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system. *Nature* **436**, 568–572 (2005).
280. Parveen, S. & Sahoo, S. K. Polymeric nanoparticles for cancer therapy. *J Drug Target* **16**, 108–123 (2008).
281. Bharali, D. J., Khalil, M., Gurbuz, M., Simone, T. M. & Mousa, S. A. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine* **4**, 1–7 (2009).
282. Sparreboom, A. *et al.* Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a Cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in cremophor (Taxol). *Clinical Cancer Research* **11**, 4136–4143 (2005).
283. Acharya, S., Dilnawaz, F. & Sahoo, S. K. Targeted epidermal growth factor receptor nanoparticle bioconjugates for breast cancer therapy. *Biomaterials* **30**, 5737–5750 (2009).
284. Raheem, M. A. *et al.* Advances in nanoparticles-based approaches in cancer theranostics. *OpenNano* **12**, 100152 (2023).

285. Mills, C. C., Kolb, E. A. & Sampson, V. B. Development of chemotherapy with cell-cycle inhibitors for adult and pediatric cancer therapy. *Cancer Res* **78**, 320–325 (2018).
286. Herrmann, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* **17**, 474–502 (2020).
287. Ali, E. S. *et al.* Targeting cancer cells with nanotherapeutics and nanodiagnostics: Current status and future perspectives. *Semin Cancer Biol* **69**, 52–68 (2021).
288. Rosenblum, D., Joshi, N., Tao, W., Karp, J. M. & Peer, D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature Communications* **2018 9:1** **9**, 1–12 (2018).
289. Ojha, A., Jaiswal, S., Bharti, P. & Mishra, S. K. Nanoparticles and Nanomaterials-Based Recent Approaches in Upgraded Targeting and Management of Cancer: A Review. *Cancers* **2023, Vol. 15, Page 162** **15**, 162 (2022).
290. Lee, G. Y. *et al.* Theranostic nanoparticles with controlled release of gemcitabine for targeted therapy and MRI of pancreatic cancer. *ACS Nano* **7**, 2078–2089 (2013).
291. Liyanage, P. Y. *et al.* Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for breast cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* **1871**, 419–433 (2019).
292. Michael S Lee, E. C. D. A. Z. W. Nanoparticle-Delivered Chemotherapy: Old Drugs in New Packages - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299757/>.
293. Muhamad, N., Plengsuriyakarn, T. & Na-Bangchang, K. Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: A systematic review. *Int J Nanomedicine* **13**, 3921–3935 (2018).
294. Pelt, J. *et al.* Chloroquine and nanoparticle drug delivery: A promising combination. *Pharmacol Ther* **191**, 43–49 (2018).
295. Singh, P. *et al.* Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. *Int J Mol Sci* **19**, (2018).
296. Duan, X., He, C., Kron, S. J. & Lin, W. Nanoparticle formulations of cisplatin for cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **8**, 776–791 (2016).
297. Jin, J. & Zhao, Q. Engineering nanoparticles to reprogram radiotherapy and immunotherapy: recent advances and future challenges. *Journal of Nanobiotechnology* **2020 18:1** **18**, 1–17 (2020).
298. Her, S., Jaffray, D. A. & Allen, C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev* **109**, 84–101 (2017).

299. Kwatra, D., Venugopal, A. & Anant, S. Nanoparticles in radiation therapy: A summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. *Transl Cancer Res* **2**, 330–342 (2013).
300. Yang, X., Yang, M., Pang, B., Vara, M. & Xia, Y. Gold Nanomaterials at Work in Biomedicine. *Chem Rev* **115**, 10410–10488 (2015).
301. Yang, C. *et al.* Dual-mode endogenous and exogenous sensitization of tumor radiotherapy through antifouling dendrimer-entrapped gold nanoparticles. *Theranostics* **11**, 1721–1731 (2021).
302. Verry, C., Porcel, E., Chargari, C., Rodriguez-Lafrasse, C. & Balosso, J. [Use of nanoparticles as radiosensitizing agents in radiotherapy: State of play]. *Cancer Radiother* **23**, 917–921 (2019).
303. Chen, Q. *et al.* Nanoparticle-Enhanced Radiotherapy to Trigger Robust Cancer Immunotherapy. *Advanced Materials* **31**, 1802228 (2019).
304. Zhao, J. *et al.* Enhancement of Radiosensitization by Silver Nanoparticles Functionalized with Polyethylene Glycol and Aptamer As1411 for Glioma Irradiation Therapy. *Int J Nanomedicine* **14**, 9483–9496 (2019).
305. Sancey, L. *et al.* The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *British Journal of Radiology* **87**, (2014).
306. Laprise-Pelletier, M., Simão, T. & Fortin, M. A. Gold Nanoparticles in Radiotherapy and Recent Progress in Nanobrachytherapy. *Adv Healthc Mater* **7**, (2018).
307. Spyratou, E., Makropoulou, M., Efstathopoulos, E. P., Georgakilas, A. G. & Siver, L. Recent Advances in Cancer Therapy Based on Dual Mode Gold Nanoparticles. *Cancers* *2017, Vol. 9, Page 173* **9**, 173 (2017).
308. Liu, Y., Bhattarai, P., Dai, Z. & Chen, X. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chem Soc Rev* **48**, 2053–2108 (2019).
309. Zhang, D. *et al.* Chlorin e6 conjugated poly(dopamine) nanospheres as PDT/PTT dual-modal therapeutic agents for enhanced cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* **7**, 8176–8187 (2015).
310. Simón, M., Norregaard, K., Jørgensen, J. T., Oddershede, L. B. & Kjaer, A. Fractionated photothermal therapy in a murine tumor model: Comparison with single dose. *Int J Nanomedicine* **14**, 5369–5379 (2019).
311. Riley, R. S. & Day, E. S. Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **9**, e1449 (2017).

312. Jørgensen, J. T. *et al.* Single Particle and PET-based Platform for Identifying Optimal Plasmonic Nano-Heaters for Photothermal Cancer Therapy. *Scientific Reports* 2016 6:1 **6**, 1–10 (2016).
313. Estelrich, J. & Antònia Busquets, M. Iron Oxide Nanoparticles in Photothermal Therapy. *Molecules* **23**, (2018).
314. Abrahamse, H. & Hamblin, M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal* **473**, 347–364 (2016).
315. Ojha, A., Jaiswal, S., Bharti, P. & Mishra, S. K. Nanoparticles and Nanomaterials-Based Recent Approaches in Upgraded Targeting and Management of Cancer: A Review. *Cancers* 2023, Vol. 15, Page 162 **15**, 162 (2022).
316. Zhang, Z. *et al.* Gambogic acid-loaded biomimetic nanoparticles in colorectal cancer treatment. *Int J Nanomedicine* **12**, 1593–1605 (2017).
317. Castano, A. P., Demidova, T. N. & Hamblin, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **2**, 1–23 (2005).
318. Yuan, Z. *et al.* Bufalin exacerbates Photodynamic therapy of colorectal cancer by targeting SRC-3/HIF-1 α pathway. *Int J Pharm* **624**, 122018 (2022).
319. Guan, Q. *et al.* Laser-responsive multi-functional nanoparticles for efficient combinational chemo-photodynamic therapy against breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces* **216**, 112574 (2022).
320. Ye, F., Zhao, Y., El-Sayed, R., Muhammed, M. & Hassan, M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. *Nano Today* **18**, 103–123 (2018).
321. Füzéry, A. K., Levin, J., Chan, M. M. & Chan, D. W. Translation of proteomic biomarkers into FDA approved cancer diagnostics: Issues and challenges. *Clin Proteomics* **10**, 13 (2013).
322. Paul, S. M. *et al.* How to improve RD productivity: The pharmaceutical industry’s grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 203–214 (2010).
323. Kelloff, G. J. & Sigman, C. C. Cancer biomarkers: Selecting the right drug for the right patient. *Nat Rev Drug Discov* **11**, 201–214 (2012).
324. Mordente, A., Meucci, E., Martorana, G. E. & Silvestrini, A. Cancer biomarkers discovery and validation: State of the art, problems and future perspectives. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 867 9–26 (Springer New York LLC, 2015).
325. Chinen, A. B. *et al.* Nanoparticle Probes for the Detection of Cancer Biomarkers, Cells, and Tissues by Fluorescence. *Chem Rev* **115**, 10530–10574 (2015).

326. De Masi, S., Tosti, M. E. & Mele, A. Screening for hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease* **37**, 260–268 (2005).
327. Muhaymin, A., Awan, U. A., Haider, A. & Naeem, M. Nanotechnology for Cancer Biomarkers. *Cancer Biomarkers in Diagnosis and Therapeutics* 345–365 (2022) doi:10.1007/978-981-16-5759-7_12/FIGURES/2.
328. Hajjafari, A. *et al.* Exploring the integration of nanotechnology in the development and application of biosensors for enhanced detection and monitoring of colorectal cancer. *Inorg Chem Commun* **164**, 112409 (2024).