Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: www.riiit.com.mx

Revisión de los nanovehículos poliméricos teranósticos para el tratamiento del cáncer

A review of theranostic polymer nanovehicles for cancer treatment

Ramos-Durán, G.[a], Saade-Caballero, H.[a], Ochoa-Terán, A.[b], Juárez-Moreno, K.[c], López-González, R.[a], Zapata-González, I.[a]*

[a] Departamento de Procesos de Polimerización, Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna Hermosillo No. 140, Saltillo, Coahuila México. C.P. 25294.
[b] Centro de Graduados e Investigación en Química- Tecnológico Nacional de México/ Instituto Tecnológico de Tijuana, Unidad Otay, Blvd. Industrial s/n, Tijuana, Baja California, México. C.P. 22000.
[c] Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Campus UNAM-Juriquilla, Blvd. Juriquilla No. 300, Santiago de Querétaro, Qro. C.P. 76230, México.
ramos.gabriela.d22@ciqa.edu.mx; hened.saade@ciqa.edu.mx; adrian.ochoa@tectijuana.edu.mx; kjuarez@fata.unam.mx; ricardo.lopez@ciqa.edu.mx*; ivan.zapata@ciqa.edu.mx*

Innovación tecnológica. Ingeniería biomédica y nanotecnología.

Área de aplicación industrial. Salud.

Recibido: 19 julio 2023
Aceptado: 01 febrero 2024

Abstract

Over the past decade, polymer nanoparticles have attracted strong attention of recent cancer prevention/combat strategies. In part**,** this is due to their special properties, such as relatively easy surface modification, nanometric size, enhanced reward and retention (EPR) effect, biocompatibility, biodegradation, stimuli response, etc. These characteristics in combination with the wide variety of molecular architectures which can be designed, have promoted polymeric nanocarriers into systems frequently used in studies of cancer diagnosis and therapy. This work is a brief review of the four principal polymeric structures for application as nano-vehicles: conjugate polymers, micelles or self-assembly polymers, nanogels and dendrimers. Specifically, the polymeric nanocarriers with a dual function of diagnosis and systemic therapy against cancer are reviewed, principally the advances achieved in the last five years with innovative focus.

Key words: Therapy and diagnosis, Nanomedicine, Polymeric nano-vehicles, Cancer.

Resumen

En la última década, las nanopartículas poliméricas han llamado fuertemente la atención respecto a las estrategias recientes de prevención/combate contra el cáncer. Esto es debido en parte a sus propiedades especiales, tales como la modificación superficial relativamente fácil, el tamaño nanométrico, el efecto de premiación y retención mejorada (EPR), la biocompatibilidad, biodegradación, respuesta a estímulos, etc. Estas características en combinación con la gran variedad de arquitecturas moleculares que pueden diseñarse, han impulsado a los nanoacarreadores poliméricos en sistemas empleados frecuentemente en estudios de diagnosis y terapia del cáncer. Este trabajo es una revisión breve de las cuatro estructuras poliméricas principales para la aplicación como nanovehículos: polímeros conjugados, micelas y polímeros autoensamblados, nanogeles y dendrímeros. Específicamente, se revisan los nanoacarreadores poliméricos con un funcionamiento dual de diagnosis y terapia sistémica contra cáncer, principalmente los avances alcanzados en los últimos cinco años con enfoques innovadores.

Palabras clave: Terapia y diagnóstico, Nanomedicina, Nanosistemas poliméricos, Cáncer.

I. Introducción

El cáncer es la enfermedad con la segunda incidencia de fallecimientos a nivel nacional y la primera a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) [1] estima que en 2020 fallecieron alrededor de 10 millones de personas en el mundo por esta enfermedad, es decir más de la población de la Ciudad de México (9.2 millones de habitantes). Estadísticamente se ha asociado el consumo de tabaco, de alcohol, la ingesta baja en frutas y verduras y falta de actividad física con una incidencia alta del padecimiento. Es importante resaltar que el virus de la hepatitis B y C, así como algunos tipos de papilomavirus humano aumenta el riesgo de contraer cáncer de hígado y cáncer en el cuello del útero, respectivamente. El tratamiento del cáncer incluye intervenciones quirúrgicas, radioterapia y terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales y biológicos dirigidos), siendo las dos últimas las más comúnmente practicadas. Sin embargo, como es bien conocido, los fármacos empleados en la quimioterapia no son direccionados y atacan otras células sanas con división celular alta, resultando en efectos secundarios que pueden llegar a ser graves [2]. Otro factor importante es la concentración alta de la droga que se emplea durante el tratamiento, esto debido a que solo una baja proporción llega al nucléolo de las células cancerosas, ya que la mayoría del fármaco se elimina por barreras fisiológicas diversas.

Para evitar el uso de concentraciones altas de fármacos y la posibilidad de efectos secundarios severos, se han desarrollado diversos acarreadores en escalas nanométricas con resultados promisorios, mejor conocidos como nanoacarradores (NA). Entre los NA que han sido utilizados para el estudio de sistemas de administración de fármacos, los nanoacarreadores poliméricos (NAP) son probablemente los que presentan un mayor potencial de aplicación [3]. Los polímeros conjugados, micelas, nanogeles y dendrímeros sirven como nanovehículos de los compuestos antineoplásicos y de otro tipo de drogas, sistemas biológicos, agentes de contraste, agentes para termoterapia, etc. La Figura 1 muestra la estructura nanométrica de los sistemas poliméricos y compuestos diversos que se pueden cargar o transportar.

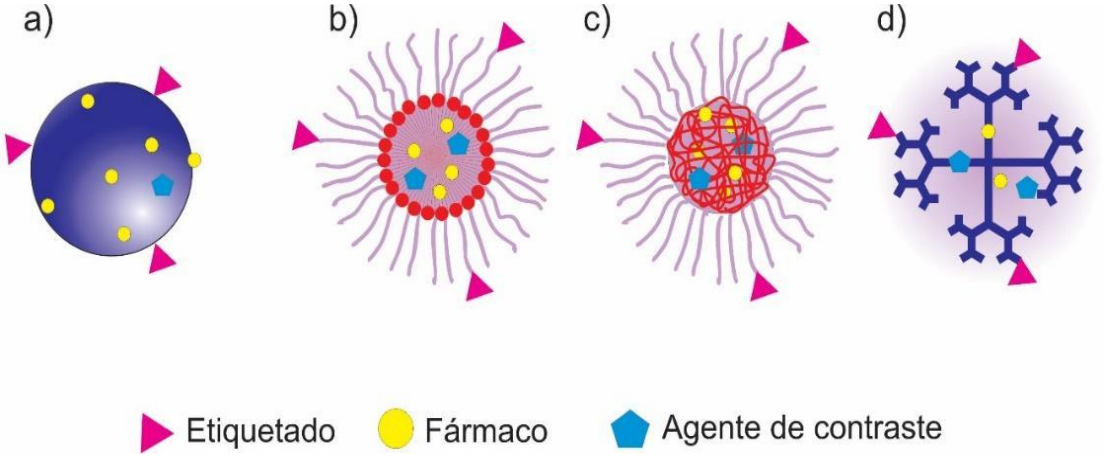


Figura 1. Estructuras de las nanopartículas poliméricas: a) Conjugados, b) Micelas (sistemas ensamblados), c) Nanogeles (núcleo/coraza) y d) Dendrímeros.

Por otro lado, el uso de las nanopartículas metálicas como agentes de contraste comenzó en el año de 1977 con la obtención de imágenes corporales a través de MIR, en donde se emplean campos magnéticos y ondas de radio fuertes para producir imágenes de cortes finos de tejidos (es decir, imágenes tomográficas). En la obtención de estas imágenes es necesaria la presencia de agentes de contraste como las nanopartículas de Gd, Pt y Fe_3O_4 [4]. Por ejemplo, las nanopartículas de Fe_3O_4 de diámetro mayor a 5 nm se adaptan mejor a la resonancia magnética ponderada T2, mientras que las partículas que son de tamaño inferior a 5 nm son más adecuadas para las imágenes obtenidas en resonancia magnética ponderada en T1 [4].

Algunos nanocomponentes se han empleado para el diagnóstico del cáncer, ya sea por imágenes obtenidas por resonancia magnética (MIR), ultrasonido, tomografía computarizada, gammagrafía, imagen fotoacústica, etc. Los componentes más empleados para diagnósticos pueden ser colorantes orgánicos, sondas fluorescentes, agentes de contraste, puntos cuánticos, compuestos metálicos y compuestos magnéticos [5]. Estos compuestos pueden ser cargados en los nanoacarreadores poliméricos o ser parte intrínseca de ellos. A los sistemas duales que cumplen con la terapia sistemática con una entrega controlada de fármacos (o terapia térmica) combinada con el cargado de agentes para el diagnóstico se le conoce como sistemas teranósticos. Estos últimos evolucionaron de forma importante durante la década pasada y se pueden encontrar varias revisiones en la literatura, enlistadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Lista de revisiones de sistemas nanoacarreadores poliméricos encontrados en la literatura.

Título del trabajo	Journal (J) or book (B)	Año	Conjugados (C), Micelas (M), Nanogeles (N), Dendrímeros (D)	Ref
Synthesis and biomedical applications of fluorescent nanogels	(J) Polym. Chem.	2016	N	[6]
Nanoconfnement-mediated cancer theranostics	(J) Arch. Pharm. Res.	2020	M	[5]
Nanocarriers for theranostic applications	(B)Nanocarriers for the Delivery of Combination Drugs	2021	M	[7]
Harnessing amphiphilic polymeric micelles for diagnostic and therapeutic applications: Breakthroughs and bottlenecks	(J) J. Control Release	2021	M	[8]
Smart Nanomaterials in Cancer Theranostics: Challenges and Opportunities	(J) J. Control Release	2022	C, M, N, D	[9]
Clinical theranostics applications of photo-acoustic imaging as a future prospect for cancer	(J) ACS Omega	2023	C, M, N, D	[10]

El principal objetivo de esta revisión es ofrecer un panorama reciente de los desarrollos importantes para los nanosistemas destinados al tratamiento y diagnóstico de cáncer. Este trabajo no tiene la visión de ser una revisión exhaustiva del estado del arte, pero los artículos seleccionados representan, de buena manera, las tendencias e innovaciones enfocadas a los sistemas teranósticos en cada una de las categorías. Los artículos expuestos más adelante fueron seleccionados acorde a los criterios de trabajos publicados en los últimos cinco años, trabajos conteniendo metodología rigurosa, publicados en revistas reconocidas con alto factor de impacto (discriminando aquellas publicaciones predadoras) y con desarrollos innovadores en el diseño de las nanopartículas poliméricas. Los artículos fueron seleccionados a través de la plataforma SciFinder®. Al ser una revisión de carácter cualitativo, el trabajo se enfoca en una descripción de la metodología y los resultados más sobresalientes de cada trabajo.

II. Polímeros conjugados

Las nanoestructuras-fármacos se forman a partir de materiales diversos, los fármacos se cargan o se conjugan químicamente y sus dimensiones son desde menos de 10 hasta cientos de nanómetros. Su aplicación en medicina brinda la posibilidad de tener acceso a tratamientos novedosos, más efectivos y eficaces en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas que aquejan a la humanidad. El tamaño tan pequeño de los nanosistemas, sus características superficiales y la protección que brinda a los fármacos, incrementa significativamente la probabilidad de llegar a los sitios meta en el organismo.

Recientemente, un agente de contraste fotoacústico fue desarrollado por Xu *et al.* [11] para combatir la ateroesclerosis, el sistema está basado de un polímero π-conjugado a partir de ditienil-dialquilpirrolo-pirrol-diene (PMeTPP) y un bloque de metoxitiofeno (MBT). Este agente de constraste fue atrapado en un sistema anfifílico formado por polietilenglicol de 2000 g mol^{-1} (PEG_{2000}) y astaxantina. El nanovehículo fue decorado con el péptido SS-31 y encapsulado con dextrano. El diámetro hidrodinámico (D_h) promedio de los nanoacarreadores fue 86 nm, demostrando estabilidad coloidal alta después de dos semanas. Además, se observó desintegración del sistema en las pruebas *in-vitro* e *in-vivo* como respuesta al pH y un efecto conocido

como ROS (presencia de especies reactivas conteniendo oxígeno). Al liberar el agente de contraste se capturaron imágenes por señales fotoacústicas durante los ensayos en células y ratones, concluyendo que la plataforma tiene potencial para combatir la ateroesclerosis en etapas tempranas.

Para mejorar la eficacia terapéutica del tratamiento de tumores en el tejido profundo y reducir los efectos secundarios en el tejido normal, Zhao *et al.* desarrollaron un portador fotosensibilizador (FS) activado por infrarrojo cercano (NIR) basado en nanopartículas (UCNP). Las UCNPs se sintetizaron mediante un método hidrotermal, produciendo nanopartículas con D_h de 20 nm y con morfología cristalina en fase β hexagonal. La superficie de las UCNP se modificó con copolímeros conjugados con ácido fólico (FA) a través de un grupo enlazante de ácido dihidrolipóico bidentado (FA-PEAH-UCNP). Estos nanovehículos exhibieron solubilidad mayor en medio acuoso mostrando una luminiscencia mayor en comparación con los UCNP hidrofóbicos. Los espectros de fluorescencia presentaron emisiones verdes nítidas en 510 ~ 530 nm y 530 ~ 570 nm, así como una emisión roja en 645 ~ 680 nm. Estos FA-PEAH-UCNPs-Pha produjeron fotones visibles de energía alta a partir de radiación de energía baja en la región NIR, por lo que podrían ser materiales prometedores para PDT y bioimagen. Además, el nanoportador UCNP podría ser activado por NIR, que tiene pocos efectos de abrasión en las células, una relación señal-ruido alta y una penetración profunda en los tejidos. Estos resultados indican que el sistema FA-PEAH-UCNPs-Pha podría tener un gran potencial como sistema de administración de PS específico para aplicaciones de TFD [12].

Otra estrategia empleada en los agentes teranósticos es combinar la abrasión fototérmica con el diagnóstico en polímeros conjugados que presentan un pico de absorbancia superior a los 1000 nm, conocida como NIR-II [13]. Con base en lo anterior Li *et al.* [14] sintetizaron un agente teranóstico basado en nanopartículas de polímeros conjugados con absorción en los 1026 nm, que muestra una capacidad excelente de penetración de luz NIR-II en los tejidos. Estos agentes fueron inyectados en ratones y analizados después de 24 h con una cámara infrarroja y de temperatura, para obtener las imágenes de tumores de cáncer de colon (línea celular CT26), los resultados fueron prometedores en la visualización y reducción del tumor. Otro polímero conjugado conocido como poli(2-fenilbenzobistiazol), ha demostrado biocompatibilidad buena y propiedades térmicas excelentes en la región NIR-II. Meng *et al*. encapsularon este agente en redes metálicas de poli(fenol) y demostraron que el vehículo puede ser detectado mediante fotoacústica y MIR. Al desintegrar el nanosistema en la zona deseada, el agente de contraste se liberó y generó agregados que pueden ser empleados en terapia fototérmica en NIR-II [15]. La biosíntesis *in-situ* de polímeros conjugados funcionales de dímeros derivados de aminofenilamina (PSPA) se llevó a cabo en la zona tumoral. La polimerización fue monitorizada por fotoacústica mediante la incidencia de luz en la región NIR-II. Estos sistemas también fueron capaces de mitigar el crecimiento del tumor por abrasión fototérmica con láser, tal como se muestra en la Figura 2 [16].

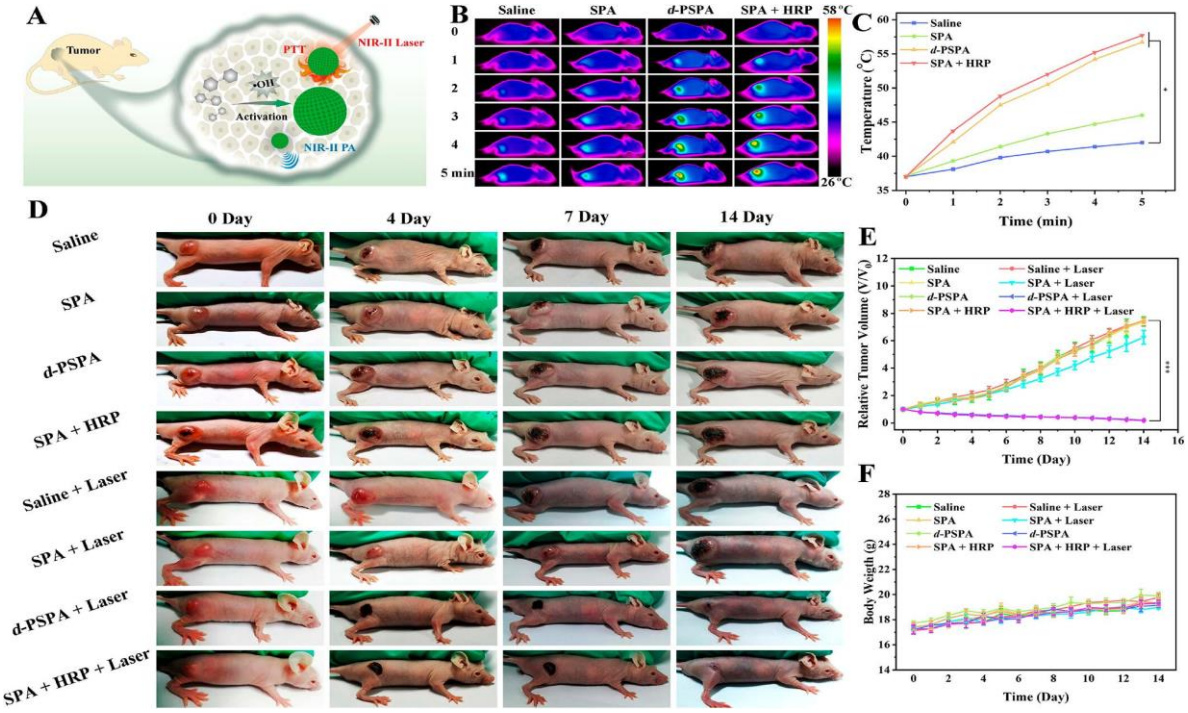


Figura 2. a) Esquema de la polimerización *in-situ* de PSPA en el tumor iniciado por *OH. b) Imágenes fototérmicas del tumor en los ratones con tratamientos diferentes. c) Perfiles de temperatura contra tiempo de las variaciones correspondientes en b). d) Fotografías de los ratones portadores de tumores después de 0, 4, 7 y 14 días de tratamiento. e) Curvas de cambio de volumen de los tumores. f) Curvas de cambio en peso de los tumores. Reproducida con permiso de American Chemicasl Society [16] ®.

Aun cuando estos sistemas presentan un gran potencial para su aplicación en nanomedicina, desafortunadamente, ninguno de los conjugados poliméricos han alcanzado la fase de pruebas clínicas [17-18].

III. Micelas y sistemas poliméricos autoensamblados

Los copolímeros o sistemas multicomponentes (más de dos polímeros) que exhiben carácter anfifílico (tienen carácter hidrofílico e hidrofóbico), permiten que las cadenas poliméricas se autoensamblen de una o varias formas. Esto depende de la arquitectura molecular y la disposición de las entidades hidrofílicas e hidrófobicas.[19] Un ejemplo simple de lo anterior lo constituyen los copolímeros lineales en bloques AB, con un bloque hidrofílico A y otro hidrofóbico B, mostrado en la Figura 3. Con una curvatura inherente del copolímero (*P*) adecuada se pueden formar micelas esféricas disueltas en medios acuosos (u orgánicos), micelas cilíndricas (también conocidas como gusanos) o polimerosomas, si el polímero lo constituyen tres bloques ABA.

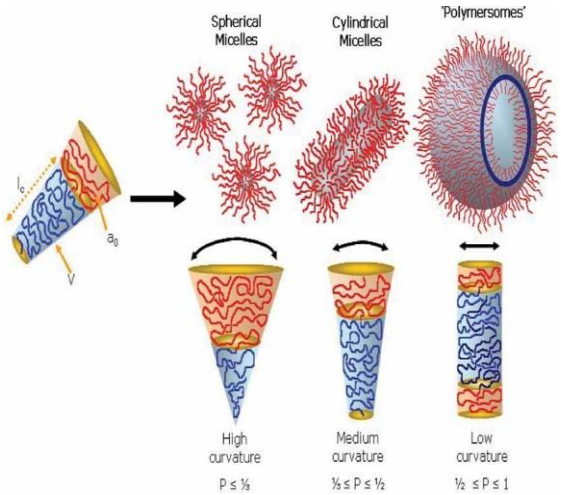


Figura 3. Tipos de estructuras formadas en el autoensamble de polímeros en bloques AB en un solvente selectivo a bloque.**[19]** Reproducida con permiso de Wiley ®.

Los sistemas autoensamblados con diámetros de partícula entre 50-200 nm se emplean como nanoacarreadores para la liberación contralada de fármacos. Además, estos sistemas presentan ventajas como biocompatibilidad, hidrodispersidad, estabilidad coloidal alta en condiciones fisiológicas, penetración en tejidos, eficiencia de carga de fármacos de moderada a alta, gama de componentes alta, capacidad de transporte pasivo o activo, etc. [5]. Varios agentes farmacológicos diseñados para el tratamiento de cáncer se han cargado en los sistemas micelares y han sido transportados de forma segura hasta la zona tumoral objetivo, entre ellos se encuentran los agentes aquilantes, antimetabólicos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la mitosis, corticoesteroides, etc. [7]. El desarrollo de sistemas autoensamblados se ha direccionado en los sistemas teranósticos con la encapsulación paralela de fluoróforos, como tintes orgánicos, quatum dots, compuestos de óxido de grafeno reducido, nanoclusters metálicos. etc. [8]. Cinco trabajos de revisión para micelas poliméricas fueron reportados recientemente y son mostrados en la Tabla 1, pero aquí solo expondremos algunos de ellos.

Tabla 2. Nanoacarreadores basados en quitosano desarrollados para diagnóstico o como plataformas teranósticas.

Polímero base	Agente de contraste /fármaco	Tipo de terapia / fármaco	Sistema biológico	Comentarios	Ref.
Glicol - Quitosano	AuNPs	Fototerapia	Células de cáncer de colon / ratones	Imagen por tomografía computarizada	[20]
Glicol - Quitosano	AuNPs	Fototerapia	Células de adenocarcinoma etpiteliales/ ratones	Imágenes acústicas de contraste alto con imágenes de ultrasonido	[21]
N,*N*,*N*-trimetil Quitosano	SPIONs, gallium-68 (^{68}Ga)	Fototerapia	Células de cáncer mama / ratones	PET y MRI mostraron internalización visible de las NPs	[22]
Quitosano – Oligosacaridos y etiquetas de péptido RGD	PdNPs	Fototerapia	Células de cáncer de mama	Las NPs dieron amplitud de señales fotoacústicas	[23]
Quitosano-poli(L), poli(isopropilacrilamida), poli(acrilamida)	Nanobastones de Au /PTX	Fototerapia Quimioterapia	Cáncer de mama	Observado por espectroscopia por luminiscencia	[24]

Recientemente, Fuller *et al.* [25] reportaron la preparación nanoacarreadores vía nanoprecipitación flash con un núcleo de un derivado de DOX, combinado con nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro (SPIONs) y coraza hidrofílica de copolímeros en bloques de poli(etilenglicol-*b*-láctido) poli(PEG-b-LLA) que estabilizan el sistema. Los diámetros promedio de las partículas medidas por DLS fueron entre 80 y 200 nm y se confirmaron por TEM. El cargado de DOX fue del 50% en peso del sistema y la liberación fue dependiente del pH con valores entre 65% y 100% en pH 7.4 y 4 a 37 °C, respectivamente. La técnica de Imagen de Partículas Magnéticas (MPI) confirmó la capacidad de los sistemas para el diagnóstico y los estudios de viabilidad resultaron en un valor de IC_{50} de 1.11 μM

contra adenocarcinoma de mama, línea MDA-MB-231.

En un estudio interesante se desarrollaron vesículas tipo núcleo y coraza con ácido ascórbico (AA) y poli(láctido (A)-*co*-ácido glicólico(AG)) incorporando nanocubos de óxido de hierro. En el momento en que un campo magnético se hace incidir en las nanopartículas, el AA es liberado y los nanocubos dan lugar a una reacción Redox (conocido como reacción de Fenton), produciendo iones ferrosos que provocan muerte celular por ferroptosis. El agotamiento de los iones ferrosos durante el tratamiento permite monitorizar el proceso Redox en el cambio de señal de MRI. La línea celular epitelial TRAMP-C1 se usó en las pruebas biológicas con este nanoacarreador [26].

Por otra parte, los sistemas que responden a especies de oxígeno reactivas fueron sintetizados vía micelas de polímero PEG conjugado a placlitaxel (PTX) empleando un enlace de éster peroxalato (PEG-PO-PTX), la micela encapsuló PTX extra. El tamaño promedio fue 117 nm, con estabilidad coloidal durante 2 semanas. El perfil de liberación se incrementó fuertemente con luz incidida de infrarrojo cercano (NIR). Los sistemas libres resultaron ser no citotóxicos, mientras que los estudios *in vitro* en la línea celular HepG2 (carcinoma hepatocelular) la viabilidad celular resultó ser claramente dependiente de la concentración y la incidencia de luz. La IC_{50} se estimó alrededor de 1 μg / mL para los sistemas con extra carga de PTX. Estos sistemas tienen potencial en la entrega de fármacos, fototerapia y MIR [27].

En el 2020, Zhao *et al.* [28] reportaron el diseño de una micela polimérica formada de dibloques de PEG y 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina (poli(PEG_{2000}-*b*-DSPE)) con tamaño de entre 60 y 70 nm, encapsulando dos fluoróforos por separado. El compuesto presenta una emisión máxima de fluorescencia en 500 nm, por lo que estos materiales pueden usarse como nanosondas para capturar imágenes fluorescentes en células vivas. Los sistemas presentaron citocompatibilidad en concentraciones menores de 6.25 μg/mL en la línea celular HepG2, se comprobó la internalización celular y se aprovechó el transporte activo de nanovehículos a los lisosomas de la línea celular HepG2 por la sobreexpresión de GLUT1.

El autoensamble de polímeros en bloque de poli(PEG_{2000}-*b*-DSPE) también se empleó para encapsular PTX (PEG_{2000}-DSPE-PTX) y compararlo con la formulación micelar genérica del Taxol® (etanol y Cremofor EL (CrEL). El sistema PEG_{2000}-DSPE-PTX presentó un tamaño de partícula en 10 nm con potencial Z de -3. No se observaron diferencias significativas en la internalización celular (línea 4T1) de los sistemas, el sistema PEG_{2000}-DSPE-PTX fue el menos hemolítico, además indujo un crecimiento menor del volumen tumoral en los ratones [29].

Otro vehículo micelar con respuesta dual a liberación controlada y comportamiento Redox fue reportado por Zhang *et al.* [30]. Este nanoacarreador micelar está formado por una mezcla de polímeros lineales de poli(PCL-PEG-PCL) (Co-PMs) y poli(PCL-acetal-PEG) decorados con folato que presentan una carga de DOX e idocianina verde (IDG) (FA Co-PMs), resultando en sistemas con tamaños promedio entre 90 a 200 nm, potencial Z de -20 mV y eficiencias altas de cargado de IDG y DOX. Al igual que en los sistemas descritos previamente, los perfiles de liberación fueron pH y fotodependientes, además el ambiente de glutatión aumentó la velocidad de liberación, demostrando que el sistema es susceptible a un proceso Redox. La internalización de los sistemas se comprobó con microscopia

fluorescente y por citrometría de flujo. En la Figura 4a se muestra la fluorescencia de los sistemas *in vivo*, el nanovehículo FA Co-PMs presentó una intensidad mayor durante los 5 días de tratamiento y en la Figura 4b se muestra un análisis semicuantitativo, proponiendo una protección del IDG por el vehículo para evitar su degradación en el plasma.

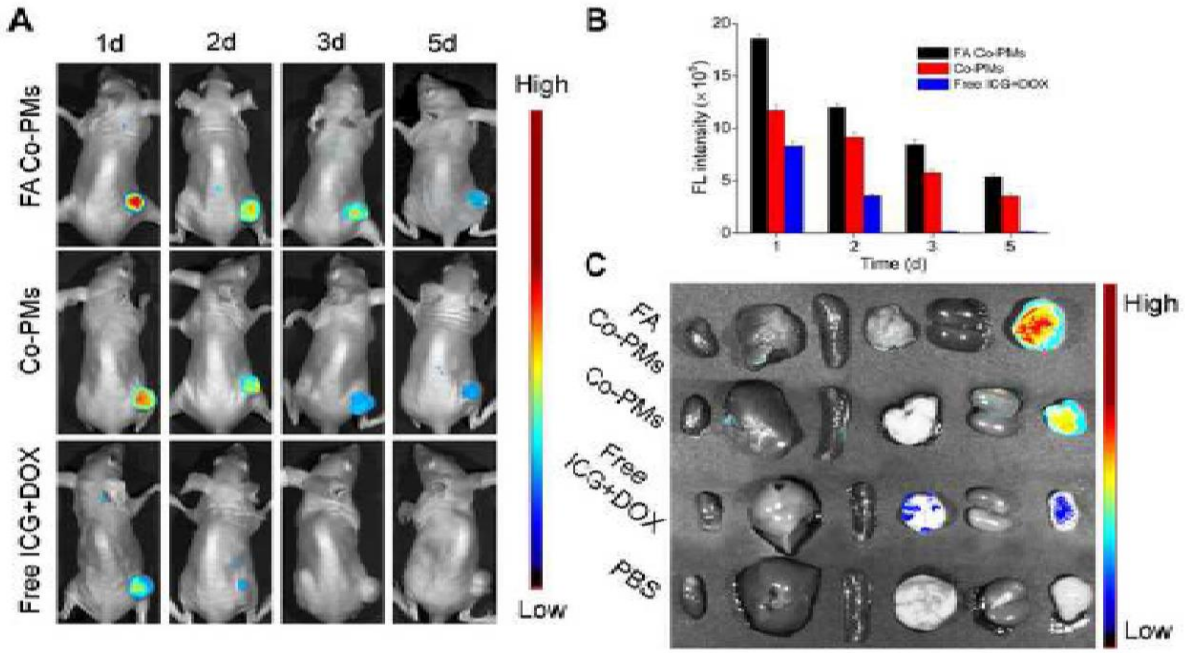


Figura 4. a) Imágenes de fluorescencia por NIR. b) Análisis semicuantitativo de la intensidad de fluorescencia ICG alrededor de los tumores. c) Reproducida con permiso de Elsevier ®.

En otro estudio el fármaco PTX y el agente de contraste SPIONs fueron encapsulados en micelas poliméricas de poli(PEG-fosfatidiletanoamina) con distribución de partícula entre 12 y 20 nm. Los sistemas se cargaron al 96% y la MRI se usó para observar imágenes *in vivo* de los sistemas co-cargados, confirmando el potencial de diagnóstico por histología [31].

Pedroso de Morais *et al.* [32] desarrollaron un agente teranóstico de tipo donante-receptor de copolímero Pluronico F127 unido covalentemente a biotina (BT), la espermina (SN) y ácido fólico (FA) cargado con hipericina (HY), estudiado en las células B16F10. El estudio tuvo como objeto el desarrollo un sistema de administración de fármacos con un rendimiento superior a partir de la terapia sinérgica multimodal. Los resultados indicarón que la hidrofobicidad de los aglutinantes puede influir en los parámetros fisicoquímicos. Los hallazgos mostraron que la combinación de los aglutinantes en las micelas del copolímero F127 es el factor principal para mejorar la absorción de HY por B16F10 y puede potencializar la actividad fotodinámica, estrategia dirigida para el tratamiento del cáncer.

Yang *et al.* [33] reportaron el uso de un sistema con nanopartículas semiconductoras con estabilidad alta y biocompatibilidad excelente (L1057 NPs), como agente teranóstico para imágenes de fluorescencia NIR-II *in-vivo* y PTT con láser a 980 nm. Es importante destacar que la actividad en NIR-II efectiva de L1057 NP es más alta que el de la mayoría de los fluoróforos orgánicos NIR-

II reportados. Las imágenes de cuerpo entero de roedores mostraron la determinación clara de vasos con un diámetro de 198 μm. Por medio de microscopia se observó la vascularidad cerebral de vasos tan pequeños como ~2 μm. En conclusión, este material puede servir como una sonda NIR-II excelente para detectar tumores en tiempo real y tiene aplicación potencial en terapia fototérmica bajo influencia láser, ya que pueden excitarse a una longitud de onda más larga que las sondas convencionales, y la exposición máxima a 980 nm (0.72 W/cm2) es más del doble que a 808 nm (0.33 W/cm^2). Además, tiene un brillo efectivo cuando se utiliza como sonda *in vivo*.

Gao *et al.* [34] diseñaron nanoesferas autoensambladas tipo donador-receptor de trifenilamina-benzotiadiazol piridina (TPA-N-n) (n = 4, 8, 12), con D_h de 160 nm y fueron probadas en células HeLa. El complejo TPA-N-8 indicó la mejor citotoxicidad a 48 h de incubación con un valor IC_{50} de 4.3 μM en células HeLa, presentando necroptosis y autofagia de las células. Además, las mitocondrias se dañaron drásticamente y hubo disminución de la producción de ATP, lo que posteriormente inició la mitofagia. Estas nanoesferas pueden acumularse en las mitocondrias y producir las especies principales de ROS O_2•– y OH•, así como cantidades pequeñas de $^1O_2$ sin fotoirradiación.

Otro tipo de nanosistemas autoensamblados lo constituyen los polímeros con ramas largas, los cuales se forman de una cadena principal hidrofóbica B y cadenas laterales hidrofílicas A. Dependiendo de la relación entre la longitud de la cadena principal (o proporcional al grado de polimerización DP) y la longitud de la cadena lateral (proporcional al número de unidades repetitivas) estos copolímeros pueden formar estrellas, cuasi-estrellas o arquitecturas tipo cepillo redondo (bottle brushes), mostrados.

Los polímeros con ramas largas son capaces de autoensamblarse en micelas cilíndricas, micelas esféricas y gusanos, dependiendo nuevamente de la curvatura inherente *P* del copolímero. Un ejemplo es el sistema autoensamblado de polímeros tipo “bottle brush” con cadena principal de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) y cadenas laterales de poli(LLA) y poli(PEG), el cual forma micelas esféricas con diámetros entre 55 y 150 nm. Este sistema fue cargado con DOX y fue etiquetado con un anticuerpo monoclonal y un ligando quelante macrocíclico [35]. La liberación de la DOX fue controlada ajustando el pH del medio, siendo capaces de proveer un transporte pasivo o activo. La biodistribución de los nanoacarreadores se comprobó por imágenes adquiridas usando tomografía por emisión de positrón (PET).

Por otra parte, el quitosano es polímero que ha sido muy empleado para la síntesis de nanoacarreadores teranósticos y en la literatura se reportan una gran cantidad investigaciones al respecto [36]. Los sistemas micelares reportados por Zhu *et al.* [37] conformados por quitosano con M_n de 450 kDa con injertos de un derivado de la poli(metilacrilamida) fueron cargados con DOX, se estudió la dinámica de abatimiento de fluorescencia y la fotoactividad del fotoestabilizador clorina e6 y del DOX emitida por transferencia de energía de resonancia de homo-florescencia (homo-FRET) en condiciones fisiológicas. Los nanoagentes teranósticos con potencial Z de -8 nV y diámetros de 97 nm, se administraron en ratones con cáncer de mama línea 4T1 y se irradiaron con láser durante periodos determinados, resultando en un tratamiento más eficiente.

El éster de pinacol del ácido bencenborónico fue injertado en quitosano carboximetilado resultando en un sistema autoensamblado en micelas poliméricas, encapsulando el

colorante indocianina verde (ICG) y etiquetando con tripéptido para transporte activo dirigido a células de cáncer gástrico línea L929. El fármaco DOX fue cargado en los nanosistemas de 120 nm de diámetro, demostrando solubilidad buena en medio acuoso, eficiencia de conversión fototérmica excelente e internalización celular buena. Los estudios *in vivo* en ratones demostraron que los márgenes tumorales pueden ser detectados por imágenes de infrarrojo cercano (NIR) y se puede suprimir el crecimiento tumoral induciendo necrosis y apoptosis en las células cancerosas debido a la terapia fototérmica [38].

Otros nanoacarreadores con quitosano que han sido desarrollados se enlistan en la Tabla 2, destacando que en algunos sistemas el polímero actúa como recubrimiento más que como plataforma.

Derivado de la gran versatilidad que presentan estos sistemas, existen desarrollos que ha cumplido las pruebas preclínicas y clínicas y se pronostican como nanomedicinas exitosas. La Tabla 3 provee algunas pruebas clínicas en curso y completas de los sistemas micelares o autoensambles, además de patentes involucradas en el desarrollo de micelas poliméricas [8].

Tabla 3. Lista de desarrollos de micelas poliméricas en fase de prueba clínica en curso o concluidas y de las patentes involucradas en el desarrollo de micelas teranósticas.

Fase	**Sistema**	**Características de los sujetos**	**Número NTC**	**Resultados /Investigación**	**Ref.**
1	PXT-micela polimérica inyectable	18 voluntarios ambos sexos, 18-70 años		Presenta una tolerancia máxima de 435 mg / m^2, Farmacocinética lineal	[39]
2	Extracto de vineatrol 30 encapsulado en micela	12 voluntarios, ambos sexos, 18- 35 años	NCT2944097	La concentración de plasma máximo promedio de resveratrol después de la aplicación micelar fue de 5- 10 veces mayor que la droga libre	[40]
3	PTX micelas	436 voluntarias, de 20 a 74 años	NCT01644890	Presenta velocidad buena de respuesta global, perfil de seguridad similar con incidencia menor de sensibilidad periférica y neuropatía en comparación con PTX	[41]
3	PTX micelas para inyección con cisplatino	454 voluntarios, ambos sexos, 18- 70 años	NCT02667743	Investigado para eficiencia en cáncer de pulmón no pequeño	[42]
2	Micelas conjugadas covalentemente con ICG	60 voluntarios, ambos sexos, mayores de 18 años	NCT03735680	Investigado para diagnósticos de cáncer	[43]
Año	**Número de patente**	**Título de la patente**		**Reclamos clave**	**Ref.**
2019	US10188605B2	Micelas de caseína para nanoencapsulación de compuestos hidrofóbicos		Entrega de compuestos hidrofóbicos biológicamente activos	[44]
202	US10543171B2	Entrega de drogas dérmicas usando micelas dendrón-colas		Método de entregada dérmica con permeación de piel mejorada de una droga	[45]

IV. Nanogeles

Los nanogeles (NG) son redes tridimensionales de cadenas poliméricas hidrofílicas con cantidades masivas de cavidades internas capaces de retener agua, la estructura general es mostrada en la Figura 5. Los enlaces entre cadenas poliméricas en los nanogeles pueden ser de tipos diversos, tales como enlaces covalentes [46] o interacciones físicas [47] como enlaces iónicos [48], enlaces de hidrógeno [49], interacciones de van der Waals [50] e interacciones electroestáticas [51]. Dependiendo de la arquitectura y preparación, estos materiales pueden presentar una serie de beneficios sobre otros nanocarreadores, gracias a su estabilidad alta, flexibilidad y absorción celular buena. Además, tienen la capacidad de encapsular fármacos o agentes de formación de imágenes, y transportarlos dentro del torrente sanguíneo. Por lo que se considera que estos materiales pueden ser sistemas de diagnóstico, sistemas de liberación de fármacos o cumplir con una función dual como plataformas teranósticas, ya que están surgiendo como un enfoque para satisfacer la demanda clínica para el tratamiento del cáncer, donde la plataforma diagnóstica y terapéutica se integran para realizar múltiples funciones. Los sistemas diversos se encuentran representados en la Figura 5 [52].

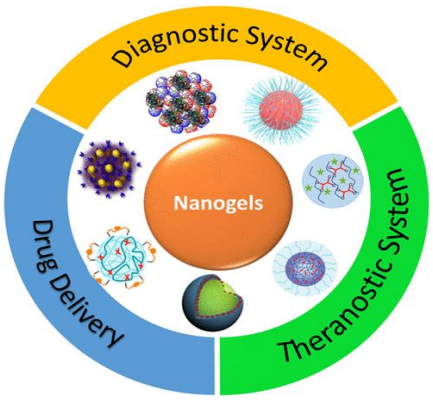


Figura 5. Plataformas diferentes derivadas de los nanogeles.[51] Reproducida con permiso de American Chemicasl Scosiety ®.

Otra característica importante que presentan estos nanogeles es que pueden ser diseñados para responder a estímulos diversos como al pH [53], temperatura [54], fuerza iónica [55], luz [56] y campo eléctrico [57]. Los NG sensibles a un estímulo son más atractivos debido a que pueden conjugarse con agentes terapéuticos o de formación de imágenes para lograr un comportamiento de liberación controlada. Además, se han utilizado para el cargado de fotosensibilizadores o enzimas para una terapia eficiente [58]. A diferencia de los nanoacarreadores típicos, esta propiedad permite que la liberación del fármaco sea de manera controlada, lo que los hace más atractivos en el tratamiento debido a las condiciones diferentes de cada tumor y el entorno fisiológico. Además, los NG se clasifican según la composición en NG poliméricos y NG híbridos inorgánico-orgánicos. Dado que la mayoría de los agentes de contraste (AC) para bioimágenes y sensibilizadores son de naturaleza metálica, la combinación efectiva de NG y moléculas inorgánicas puede mejorar significativamente la eficacia teranóstica [59-60].

Recientemente, Wu *et al*. [61] reportaron nanogeles híbridos tipo núcleo-coraza, los cuales fueron sintetizados con nanopartículas de Fe_3O_4 que fueron sometidas a un proceso de funcionalización con aminas y una modificación de la fosfata ácida (AP), finalmente se dispersaron en una solución para recubrir a las nanopartículas usando Fmoc Tyr (H_2PO_3)- OH. Estos materiales fueron cargados con las enzimas LOD (oxidasa) y CAT (catalasa) más el fármaco DOX. Los nanogeles tienen la capacidad de responder al microambiente tumoral rico en lactato y peróxido de hidrógeno generando oxígeno abundante en la zona para obtener imágenes ecográficas mejoradas, han sido estudiados en células hepáticas HepG2 para liberar el fármaco en las células afectadas, resultando en una plataforma teragnóstica potencial (Figura 6).

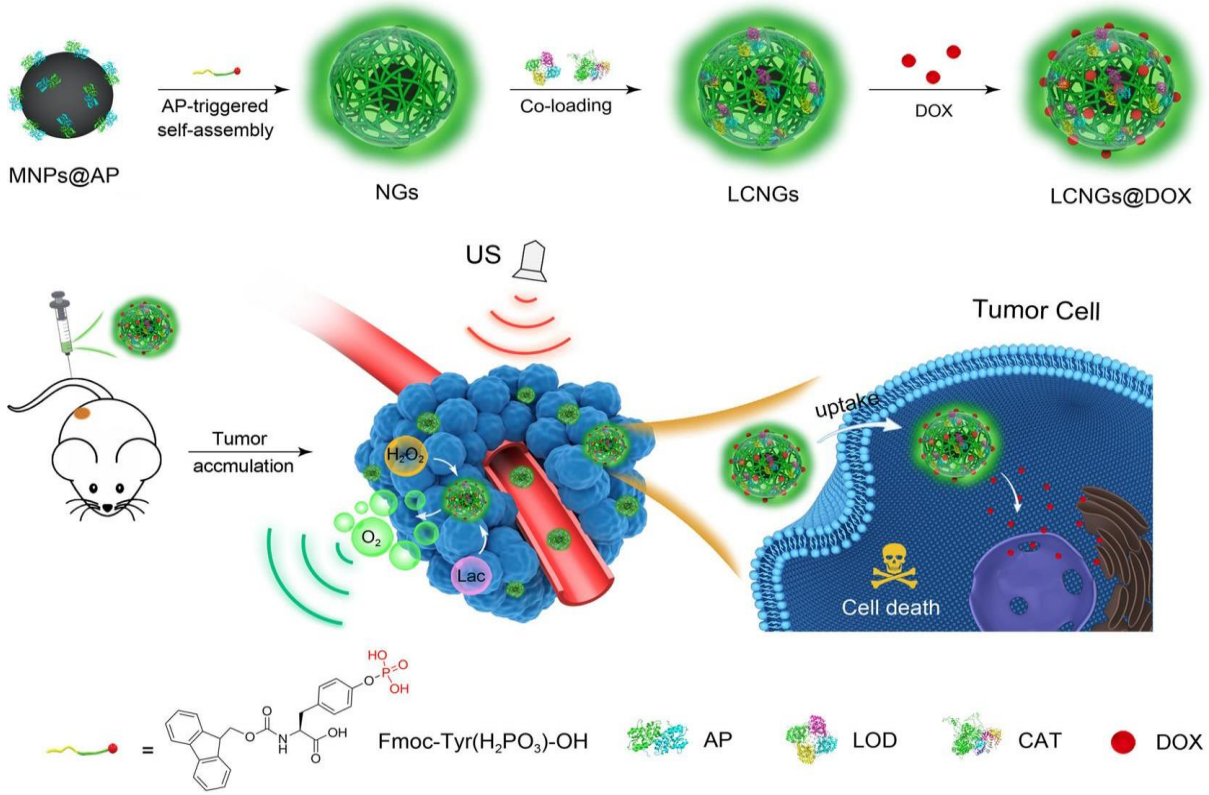


Figura 6. Representación esquemática de la síntesis de nanogeles LCNGs@DOX, liberación de DOX y su aplicación en obtención de imagen y tratamiento del tumor Reproducida con permiso de American Chemical Society ® [59].

Peng *et al.* reportaron en 2021 la preparación de nanogeles híbridos a base de poli(etilenimina) (PEI)-poli(etilenglicol) (PEG) de peso molecular bajo cargado con un factor de crecimiento transformante-β1 (TGF-β1) siRNA y nanopartículas de óxido de hierro ultra pequeñas (NPs de Fe_3O_4) para terapia génica y MIR. En esta investigación primero se sintetizaron las nanopartículas de Fe_3O_4 estabilizadas con citrato de sodio añadiendo diacrilato de PEI (800 Da) y PEG_{400} utilizando PEG-DA como entrecruzante obteniendo Fe_3O_4/PEI-PEG por medio de una polimerización de microemulsión inversa. Después los vehículos fueron cargados con el ARNip de TGF-β1 a través de la interacción electrostática, la entrega eficiente se logró en las células cancerosas para suprimir el gen TGF-β1 e inhibir el crecimiento celular del tumor [62].

Respecto a estos sistemas también se han desarrollado investigaciones enfocadas en el diagnóstico basado en la región de NIR-II, debido a que este intervalo existe menos dispersión de fotones junto con una penetración más profunda en el tejido que en el NIR-I (700 – 950 nm), haciendo este tratamiento más prometedor para la detección de células tumorales. En el trabajo reportado por Zhang *et al.* en 2021 se prepararon NG de polietilenimina (PEI) reticulada a través de un método de emulsión inversa, modificamos los NG de PEI con quelatos de Gd, apuntando al ligando ácido fólico (FA) a través de un espaciador de PEG y 1,3-propanosulfona, y finalmente se cargaron nanopartículas de CuS (NP) dentro de los NG funcionales. Los nanogeles denotados como Gd/CuS@PEI-FA-PS pueden funcionalizarse en la superficie e incorporar en el núcleo elementos

terapéuticos y de imagen, los sistemas presentaron D_h de 258 nm, con una dispersabilidad en agua buena y buen cargado de CuS NP (7.8%). Los resultados demuestran citocompatibilidad y la especificidad de orientación mediada por el FA. La nanoplataforma desarrollada permitió el PTT de tumores guiado por imágenes MR/PA de modo dual bajo irradiación láser NIR-II. El NG diseñado fue versátil y puede ampliarse para incorporar elementos teranósticos diferentes con el fin de obtener imágenes de precisión y terapia en enfermedades diferentes [63]. En la Tabla 4 se enlistan otros trabajos con nanopartículas metálicas diversas para la obtención de MIR.

Tabla 4. Sistemas de nanopartículas metálicas incoporadas en nanogeles para función teranóstica.

Composición de nanogel	Técnica	Agente de contraste	Células	Ref,
UCMS-PEG	IR	Gd^{3+}	Hepatocitos	[63]
MnCs- PEG	IR	Mn	4T1	[64]
$MnFe_2O_4$-Quitosano	IR	Fe_2O_4	MCF-7	[65]
DTPAGd	IR	Gd^{3+} / ICG	HeLa	[66]

Además, se han reportado nanomateriales con agentes de contraste que se activan con estímulos diversos, por ejemplo, se sintetizó un nanovehículo para terapia quimio-fototérmica, se trata de un nanogel con base en poli(*N*-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) (PNA) sensible al calor y al pH, con una capa de polidopamina (PDA) para la conversión fototérmica y una capa externa de FA como marcador. Los nanogeles fueron cargados con DOX y en el seguimiento de la internalización de las plataformas en las células se aprovechó la fluorescencia roja del grupo DOX libre, la cual es más fuerte que la de los grupos PNA−DOX@PDA y PNA−DOX@PDA−FA. Los nanogeles fueron probados en líneas celulares multirresistentes de cáncer de mama, MCF-7/ADR [67].

La terapia fototérmica normalmente requiere que las zonas tumorales presenten una temperatura mayor a 50 °C, lo cual incrementa la inflamación local causando efectos secundarios en una persona con cáncer. Para evitar estos efectos Ding *et al.* propusieron la síntesis de un nanogel compuesto por ácido nucleico recubierto con polidopamina (PDA) mediado por ARNip y policaprolactona, obteniendo así nanoacarreadores ADN-g-PCL. Posteriormente el sistema fue sometido a un proceso de PEGilación para sintetizar un nanogel biocomplatible. Las imágenes de microscopia de fluorescencia corresponden a células HeLa-EGFP que fueron tratadas con formulaciones diferentes a una concentración equivalente de ARNip anti-EGFP [68].

Otra investigación reportó la síntesis de un nanogel de ácido hialurónico autodirigido (HANG) usando al cisplatino para cargar DOX en la formación de plataformas teranósticas. El sistema exhibió un tiempo de circulación prolongado y una acumulación intratumoral mejorada *in-vivo*. Este nanogel fue probado en las células de cáncer de mama MCF-7/ADR, las imágenes de fluorescencia de DOX combinadas con las imágenes de microtomografía computarizada de cisplatino

facilitaron la visualización de esta combinación de quimioterapia tumoral. Este tipo de materiales son prometedores para el tratamiento contra el cáncer [69].

Por último, Picchio *et al.* sintetizaron nanogeles, formando primero micelas de caseína autoensambladas utilizando $CaCl_2$ para producir interacciones iónicas entre el Ca^{2+} y los residuos de caseína, que presentaron un tamaño de partícula entre 125 y 150 nm. Después se incorporó ácido dietilentriaminopentaacético gadolinio (DTPAGd) usando la metodología de amidación obteniendo los nanogeles teranósticos. Estos nanomateriales poliméricos decorados con Gd^{3+} han mostrado una acumulación mayor en los tumores y una mejor detección a través de imágenes de MR [66].

Los resultado de los sistemas previamente descritos demuestran que los nanogeles poseen un fuerte interés para ser aplicados en el tratamiento contra cáncer; por ejemplo, Opaxio™ (paclitaxel poliglumex; CT-2103) [70] es una nanovehículo polimérico de CT-2103 ligado a poli(ácido glutámico) para el combate del cáncer de ovario y pulmón. Este nanosistema fue analizado en estudios preclínicos fase 3, resultando en una alta eficiencia antitumoral y reducción de efectos laterales del CT-2103. Lamentablemente, las pruebas de Opaxio™ no resultaron ser prometedores para pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

V. Dendrímeros

La palabra dendrímero proviene de las palabas griegas “dendron” que significa árbol y “meros” que significa partes. En el pasado estas estructuras poliméricas también eran conocidas como moléculas en “cascada”. Los dendrímeros son estructuras poliméricas simétricas, de ramificación homogénea alta como se muestra en la Figura 7 [71], con polidispersidad baja y tamaño nanométrico monodisperso. Estos polímeros están compuestos de un “núcleo” y varias capas internas (“ramificaciones”) que se encuentran enlazadas covalentemente al núcleo y son apropiadas para la encapsulación de fármacos. Finalmente, tienen una capa externa que contiene múltiples grupos funcionales que son útiles para la conjugación de fármacos y otros grupos que actúan sobre un objetivo específico (tejido, hueso, órgano, etc.). Las “ramificaciones” internas que crecen más allá del núcleo, lo hacen de forma radial formando generaciones (G1, G2, G3, G4, etc.).

En 2022, Ardestani *et al.* [76] llevaron a cabo la síntesis de estructuras dendriméricas a base de ácido cítrico de segunda generación, etiquetadas con Tecnecio-99 (99Tc) y conjugadas con un péptido antagonista del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (dendrímero anti VEGF), ya que se cree que este es el factor de crecimiento más importante involucrado en la angiogénesis, por lo que el receptor de VEGF sobre expresado en la superficie de los tumores es particularmente interesante para los objetivos de las células cancerosas. La eficiencia de estas nanoestructuras se estudió a través de la acumulación del dendrímero anti VEGF vía tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT/CT) en tumores presentes en ratones con 4 líneas celulares T1 de cáncer de mama. Las imágenes obtenidas vía SPECT, mostraron una acumulación apropiada del dendrímero anti VEGF en la zona tumoral.

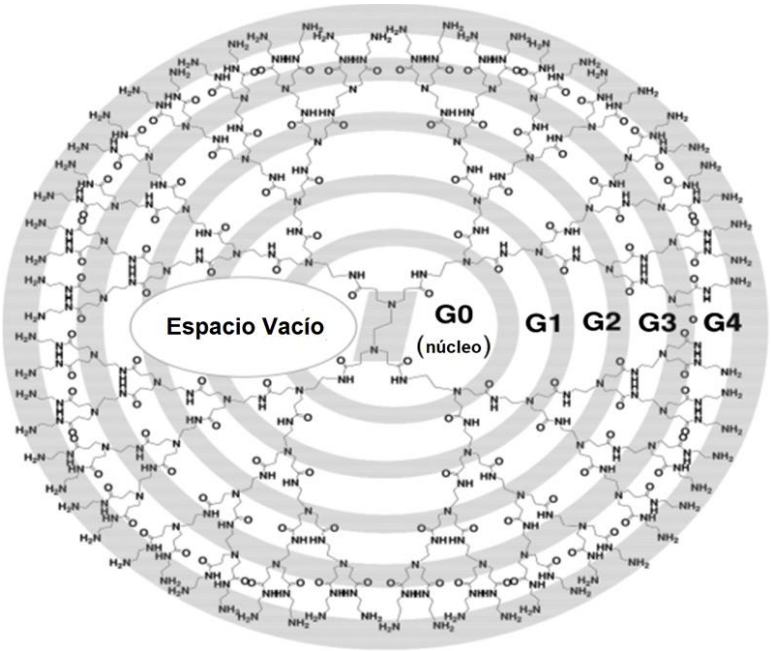


Figura 7. Representación esquemática de una estructura dendrimérica. [71] Reproducida con permiso de Springer® sin modificación (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

En los últimos años, las estructuras dendriméricas han recibido gran atención por su aplicación potencial en el área médica como medio para el suministro controlado de fármacos, y más recientemente en el campo teranóstico de la medicina para el diagnóstico y tratamiento de tipos cáncer diferentes; esto como resultado de su toxicidad baja, especificidad alta, tamaño nanométrico y vida media larga [71-73]. Entre los últimos estudios reportados se encuentra el de Yousefnia et al. [74], que llevaron a cabo la síntesis de nanopartículas dendriméricas de 2 a 70 nm, con base de poliamidoamina de cuarta generación (G4-PAMAM), etiquetados con Lutecio-177 (177Lu) y cargadas con Cetuximab (177Lu-Cetuximab-G4-PAMAM). Estas nanoestructuras se utilizaron en el diagnóstico y tratamiento de células colorectales cancerosas SW480, demostrando que la tasa de supervivencia de las células cancerosas a las 24, 48 y 72 horas después del tratamiento a dosis de 50 ng/mL fue de 18%, 15% y 14%, respectivamente. Estos resultados muestran la aplicación potencial de estas nanoestructuras como un complejo terapéutico eficiente para tumores que expresan receptores EGFR (Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico, por sus siglas en inglés).

En 2022, Li *et al.* [75], reportaron la síntesis de estructuras dendriméricas a base de poli(amidoamina) (PAMAM) de generación 5 (G5-PAMAM) modificadas con glucosa, conjugadas con nanopartículas de oro y etiquetadas con radionúcleos de Galio-68 (68Ga) e incorporados con oligonucleótidos de Citosina–Guanina (CpG). Estas estructuras nanométricas mostraron eficiencia en el diagnóstico por tomografía computarizada (CT) y tomografía por emisión de protones (PET); así como también en inmunoterapia de tumores al iniciar una respuesta inmunitaria antitumoral basada en células T *in vivo* hacia células cancerosas que expresan transportadores de glucosa. Las estructuras nanométricas sintetizadas mostraron una eficiencia de etiquetado con ^{68}Ga mayor al 85% y una estabilidad igual o mayor al 95%.

En 2021 Aghanejad *et al.* [77] llevaron a cabo la síntesis de dendrímeros a base de PAMAM conjugadas con ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), posteriormente los modificaron con PEG_{2000} dando lugar a nanoestructuras multifuncionales; finalmente fueron conjugados con el aptámero MUC-1. Estas estructuras dendriméricas fueron etiquetadas con Galio-67 (67Ga), cargadas con Gefitinib (GIF) y se utilizaron para su administración guiada por imágenes en células/tumores de cáncer de mama. La concentración de nanoestructuras dendriméricas cargadas con GIF fue de 0.23 mg de Geftinib/mg de nanoparículas dendriméricas modificadas. Estas nanoestructuras mostraron un potencial excelente de direccionamiento contra las células de cáncer de mama que sobre expresan MUC-1.

En 2020, Chen *et al.* [78] llevaron a cabo la síntesis de nanoestructuras dendriméricas de 5ª generación a base de PAMAMA (G5-PAMAM) conjugadas con nanopartículas de oro (Au-NP), un complejo de Gadolinio con 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacido acético (DOTA)(Ga-DOTA) y un anticuerpo monoclonal humanizado anti HER-2 (Trastuzumab); ya que estudios diferentes han sugerido que la sobrexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) conduce a un crecimiento y proliferación celular mayores. La eficiencia de estas nanoestructuras fue evaluada en pruebas *in vivo* en ratones inoculados con células A549 positivas para HER-2, llevando a cabo pruebas de imagen de tomografía computarizada (CT) y MIR. Los resultados obtenidos mostraron un incremento significativo en las señales obtenidas tanto por CT como por MIR; además, se observó una acumulación alta de las nanoestructuras PAMAM-AuNP-Ga-DOTA-Trastuzumab en torno al tumor canceroso, lo cual fue un indicio del uso potencial de estas nanoestructuras en aplicaciones teranósticas.

Yang, Li *et al.* [79] reportaron la aplicación teranóstica potencial de partículas dendriméricas por el principio de magnetoquimioterapia. Por tal motivo, llevaron a cabo la síntesis partículas dendriméricas de generación 5 a base de PAMAM amino-terminales (G5-PAMAM-NH_2) que fueron conjugadas con nanopartículas octaédricas de óxido de hierro dopadas con zinc (ZIONO´s) (G5-PAMAM-NH-ZIONO). Estas estructuras dendriméricas conjugadas se funcionalizaron con PEG, se etiquetaron con una tinta fluorescente (Cy5.5) y finalmente fueron cargadas con un oligonucleótido (Aptamero AS1411), DOX y proteínas de choque térmico (HSP70 y HSP90) (SiHSP’s). La eficiencia de estas nanopartículas como plataforma de diagnóstico, se llevó a cabo a través de estudios de imágenes de infrarrojo cercano (NIR) y MIR. La evaluación terapéutica antitumoral se evaluó en ratones portadores de tumores 4T1 por magnetoquimioterapia en un periodo de 21 días, inyectado una dosis única de nanopartículas de G5-PAMAM-NH-ZIONO-Apt-DOX-SiHSP’s + AMF equivalente a 0.6 mg/kg de DOX y 3 mg/kg de Fe por vía intravenosa, y aplicando 5 minutos de AMF (17.5 kA/m, 250 kHz) en la zona del tumoral al segundo día de aplicación. Como se observa en la Figura 8 el uso de estas nanopartículas dendriméricas dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral y su eliminación en algunos casos después de 21 días.

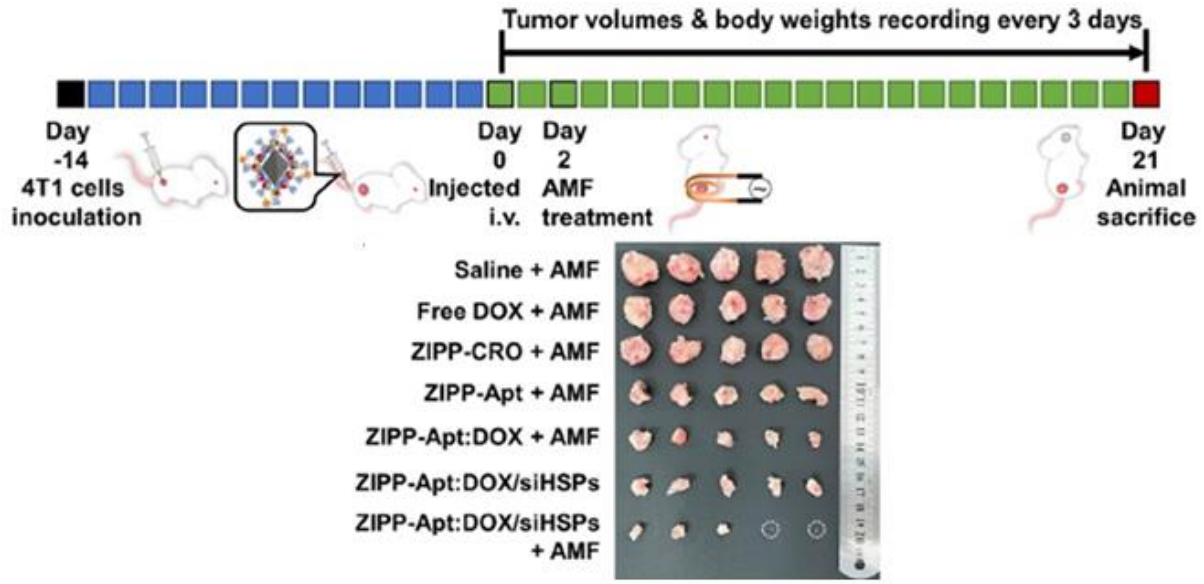


Figura 8. Esquema ilustrativo del tratamiento magnetoquimioterapéutico en el tiempo y el efecto del tipo de nanopartícula sobre el crecimiento tumoral. [79] Reproducida con permiso de American Chemical Society® (modificada parcialmente).

En 2021 Song *et al.* [80] llevaron a cabo la síntesis de partículas dendriméricas a base de PAMAM de generación 5 (G5-PAMAM) con terminaciones amino, modificadas con el péptido LyP-1 y 3-(4'-hidroxifenil)-ácido propiónico–Osu (HPAO) y etiquetadas con Iodo– 131 (131I) (G5-PAMAM NHAc-HPAO-(PEG-LyP-1)). Estas nanopartículas fueron utilizadas tanto para fines de diagnóstico a través de la técnica de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), como para fines terapéuticos con radionúclidos y terapia anti metástasis. La eficiencia terapéutica de estas nanopartículas fue evaluada en ratones inoculados con células 4T1 de cáncer de mama en concentraciones de 1 mg/mL en 100 L de solución salina, equivalente a 250 Ci por ratón de 131I. Las nanopartículas dendriméricas mostraron orientación específica hacia las células cancerosas. El potencial antitumoral y anti metástasis se atribuyó al microambiente tumoral mejorado, incluida la inhibición de la proliferación, la inducción de la apoptosis, la reducción de la expresión de proteínas asociadas a la metástasis, la supresión de la angiogénesis y el alivio de la hipoxia.

En 2019, Mekonnen *et al.* [81] llevaron a cabo la síntesis de dendrímeros de generación 4.5 a base de PAMAM (G4.5-PAMAM) con núcleo de nanopartículas de Gadolinio dopadas con óxido de hierro (Gd:Fe_3O_4, GdIO). Estas estructuras dendriméricas (G4.5-GdIO) fueron cargadas con DOX a una concentración de 0.04 mg/mL y una eficiencia de encapsulación del 24%. La eficacia teranóstica de estas nanopartículas fue evaluada en micro entornos tumorales y endosómicos simulados de células HeLa (cáncer cérvico-uterino) mostrando una eficacia mayor bajo la acción de campos magnéticos alternos de baja frecuencia (LFMAF, por sus siglas en inglés) a un pH de 5.0.

En relación a las aplicaciones teranósticas de las nanopartículas dendriméricas en cáncer de próstata, quizás el trabajo más importante es el reportado por Pomper *et al.* [82], donde se sintetizaron estructuras dendriméricas de generación 4 de aproximadamente 5 nm de

tamaño de partícula, a base de PAMAM (G4-PAMAM) funcionalizadas con i) el éster de 1,4,7,10-tertraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacido acético mono-N-hidroxisuccinimida (DOTA-NHS), ii) 5-mercaptopentanamido-Lys-Glu-Urea (MP-KEU) (K= Lisina, E= Ácido glutámico, U= Urea) y iii) glicerol, entre otros, y dirigidas por el antígeno prostático específico de membrana (PSMA por sus siglas en inglés) (G4(MP-KEU)), y radioetiquetadas con Cobre-64 (64Cu) e Indio-111 (111In). Estas nanopartículas fueron evaluadas experimentalmente en un modelo de ratones inoculados con cáncer de próstata de dos líneas celulares: a) de expresión alta de antígeno prostático específico de membrana (PSMA+ PC3 PIP) y b) de expresión baja de antígeno prostático específico de membrana (PSMA- PC3 Flu). Los resultados obtenidos a través de estudios por imágenes del tipo PET/CT y (SPECT/CT) post inyección (p.i.), mostraron una captación tumoral alta después de 48 horas (Figura 9). Estos resultados sugirieron que las estructuras dendriméricas del tipo (G4(MP-KEU)), tienen el potencial de ser utilizadas como un sistema para imágenes y agente terapéutico contra tumores positivos para PSMA.

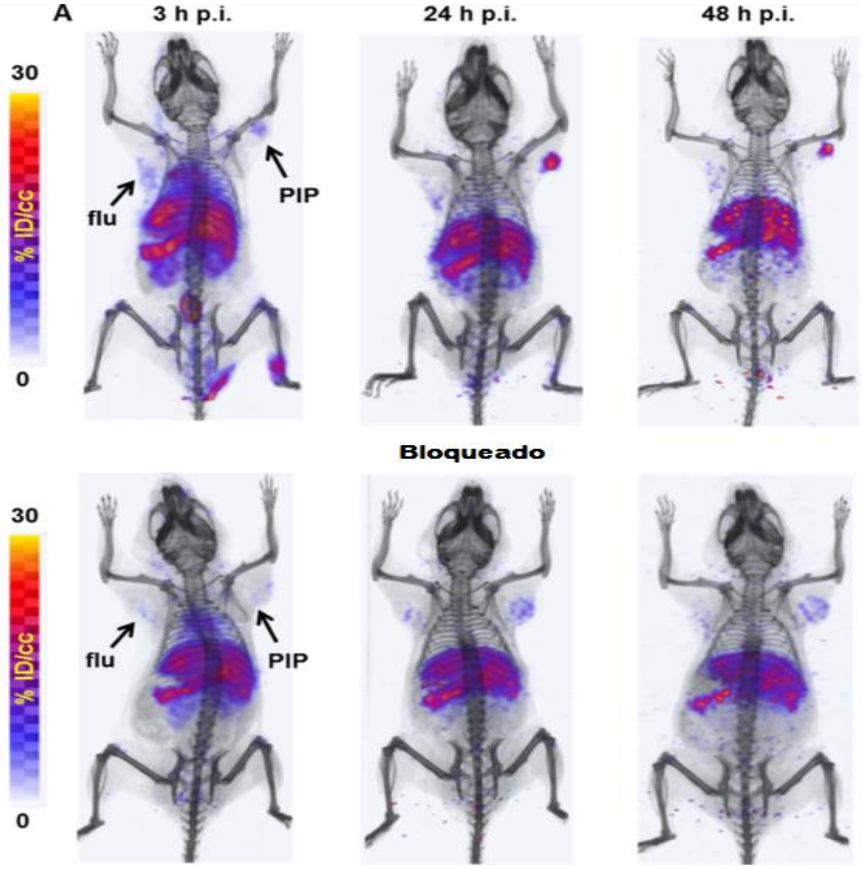


Figura 9. Evaluación *in vivo* de [G4(MP-KEU)] [82]. Reproducida con permiso de American Chemical Society® (modificada parcialmente).

Con respecto a pruebas clínicas, los dendrímeros de ácido Gd-tetraazaciclododecaoe-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) and ácido Gd-dietilentriaminopentaacetico (DTPA) conocidos como Dotarem y Magnesvist fue evaluados en estudios preclínicos, pero mostraron una rápida eliminación por vía renal [83]. Por otro lado, un nanovehículo basado en dendrímeros poliméricos que

transporta docetaxel fue desarrollado por Starpharma/AstraZeneca para tratar tumores cancerosos sólidos y actualmente cumple la fase 2 de pruebas clínicas [84].

VI. Observaciones finales y perspectivas

En los años recientes el desarrollo de nanoacarradores que cumplen funciones duales como diagnóstico y tratamiento, se ha acelerado debido a su importancia en el combate contra el cáncer. Entre todos ellos, los nanosistemas poliméricos presentan ventajas importantes frente a otros tipos de nanovehículos, ya que pueden ser biocompatibles, aumentar el tiempo de circulación en el torrente sanguíneo, enmascarar fármacos altamente tóxicos, contener agentes de contraste o ser intrínsecamente fluorescentes y presentar diversas arquitecturas moleculares que ayuden a sus múltiples funciones. Entre las estructuras principales que pueden diseñadas se pueden mencionar los polímeros conjugados, los autoensambles (nanopartículas micelares), nanogeles y los dendrímeros. Aún cuando muchos nanoacarreadores poliméricos pueden cargan compuestos con la finalidad de una terapia sistémica como quimioterapia, termoterapia o fototerapia, estos mismos también pueden ser capaces de proporcionar visualizaciones de los márgenes de la zona tumoral, por medio de diferentes caracterizaciones fisicoquímicas. Debido a que muchos de los agentes para la visualización empleados exhiben alta toxicidad, al igual que los fármacos transportados, es muy importante enmascarar adecuadamente estos componentes. Otro factor crítico es la biodisponibilidad de los nanoacarradores, contando con un buen transporte e internalización en las células cancerosas se evita su acumulación en órganos sanos y sus efectos secundarios. Cabe mencionar que la mayoría de los estudios muestran resultados promisorios en modelos de animales pequeños (mayormente ratones o ratas) y solo pocos desarrollos logran llegar a las primeras fases de estudios clínicos. Aun cuando existen muchos obstáculos que superar para las nanopartículas poliméricas teránosticas, éstas presentan un gran potencial para cumplir con una aplicación rutinaria clínica en un futuro cercano.

VII. Agradecimientos

Ivan Zapata González agrade al FONCYT por el soporte financiero del proyecto No. COAH-2022-C19-C006 para llevar a cabo esta investigación. A Daniel Alejandro Alvarado de la biblioteca del CIQA por su ayuda en obtener las referencias de esta revisión.

VIII. Referencias

1. Sitio web, visita: 19 de julio de 2023: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Qi, L.; Luo, Q.; Zhang, Y.; Jia, F.; Zhao, Y.; & Wang, F.; Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. *Chemical Research in Toxicology*. 2019, 32, 1469-1486 doi:10.1021/acs.chemrestox.9b00204.
3. D´Mello, S. R.; Sudip K. D.; and Nandita, G. D.; Polymeric Nanoparticles for Small-Molecule Drugs: Biodegradation of Polymers and Fabrication of Nanoparticles. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization.* 2016, 2, 16-34. doi:10.3109/9781420078053.
4. Zhou, Y., Wang, Z., Chen, Y., Shen, H., Luo, Z., Li, A., Wang, Q., Ran, H., Li, P., Song, W., Yang, Z., Chen, H., Wang, Z., Lu, G., & Zheng, Y. Microbubbles from gas-generating perfluorohexane nanoemulsions for targeted temperature-sensitive ultrasonography and synergistic HIFU ablation of

tumors. *Advanced Materials.* 2013. 25, 4123–4130.

5. Kang, C.; & Kim, D.; Nanoconfinement-mediated cancer theranostics. *Archives of Pharmacal Research*. 2020, 43, 110–117doi:10.1007/s12272-020-01217-2.
6. Liu, W.; Zhang, W.; Yu, X.; Zhang, G.; & Su, Z.; Synthesis and biomedical applications of fluorescent nanogels. *Polymer Chemistry*, 2016, 7, 5749–5762. doi:10.1039/c6py01021k.
7. Chintamaneni, P. K.; Krishnamurthy P. T.; Sathyamoorthy, N.; Nanocarriers for theranostic applications. *Nanocarriers for the Delivery of Combination Drugs.* 2021, 12, 425-471. doi.org/10.1016/B978-0-12-820779-6.00003-7.
8. Kaur, J.; Mishra, V.; Singh, S. K.; Gulati, M.; Kapoor, B.; Chellappan, D. K.; Gowthamarajan, K.; Harnessing amphiphilic polymeric micelles for diagnostic and therapeutic applications: Breakthroughs and bottlenecks. *Journal of Controlled Release,* 2021, 334, 64-95. doi:10.1016/j.jconrel.2021.04.014.
9. Zare, A.; Shamshiripour, P.; Lotfi, S.; Shahin, M.; Rad, F. V.; Moradi, R. A.; Hajiahmadi, F.; Ahamadvand, D.; Clinical theranostics applications of photo-acustic imaging as a future prospect for cancer. *Journal of Controlled Release.* 2021 doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.016.
10. Kashyap, K. B.; Singh, V. V.; Solanki, K. M.; Kumar, A.; Rruokolainen, J.; Kesari, K. K.; Smart Nanomaterials in Cancer Theranostics: Challenges anda Opportunities. *Acs Omega*. 2023, 8, 14290-14320 doi:10.1021/acsomega.2c07840.
11. Xu, H.; She, P.; Zhao, Z.; Ma, B.; Li, G.; Wang, Y.; Duplex Responsive Nanoplatform with Cascade Targeting for Atherosclerosis Photoacoustic Diagnosis and Multichannel Combination Therapy. *Advanced Materials,* 2023, 35, 2300439 doi.org/10.1002/adma.202300439.
12. Zhao, L.; Choi, J.; Lu, Y.; & Kim, S. Y.; NIR Photoregulated Theranostic System Based on Hexagonal-Phase Upconverting Nanoparticles for Tumor-Targeted Photodynamic Therapy and Fluorescence Imaging. *Nanomaterials,* 2020, 10, 2332. doi:10.3390/nano10122332.
13. Wei, Q.; Xu, D.; Li, T.; He, X., Wang, J.; Zhao, Y.; Chen, L. Recent Advances of NIR-II Emissive Semiconducting Polymer Dots for In Vivo Tumor Fluorescence Imaging and Theranostics. Biosensors, 2022, 12, 1126. doi.org/10.3390/bios12121126.
14. Li, M.; Li, Z.; Yu, D.; Wang, M.; Wang, D.; Wang, B.; Quinoid Conjugated Polymer Nanoparticles with NIR-II Absorption Peak Toward Efficient Photothermal. *Chemistry A European Journal.* 2023, 29, e202202930. doi.org/10.1002/chem.202202930.
15. Meng, J.; Wang, L.; Wang, Q.; Zou, B.; Ren, S.; Xin, L.; Gao, J.; & Zhang, R.; Construction of Artificial Controllable Aggregation Trojan HorseLike Nanoplatform for Enhanced NIR-II Photothermal Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2023, 15, 4903-4910. doi.org/10.1021/acsami.2c18364.
16. Wang, A.; Li, H.; Feng, H.; Qiu, H.; Huang, R.; Wang, Y.; & Jiang, B. P.; In Situ Polymerization of Aniline Derivative in Vivo for NIR-II Phototheranostics of Tumor. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2023, 15, 5870-5882. doi.org/10.1021/acsami.2c19927
17. Wang, Y., Xia, H., Chen, B., & Wang, Y. (2023). Rethinking nanoparticulate polymer–drug conjugates for cancer theranostics. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 15(1), e1828. doi.org/10.1002/wnan.1828

18. Lu, Z. R., & Qiao, P. (2018). Drug delivery in cancer therapy, quo Vadis? *Molecular Pharmaceutics*, 15(9), 3603-3616. doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00037
19. Blanazs, A.; Armes, S.P.; & Ryan, A.J.; Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications. *Macromolecular Rapid Communications*. 2009, 30, 267-277. doi.org/10.1002/marc.200800713
20. Sun, I.-C.; Na, J. H.; Jeong, S. Y.; Kim, D.-E.; Kwon, I. C.; Choi, K.; Anh C.H; Kim, K.; Biocompatible Glycol Chitosan-Coated Gold Nanoparticles for Tumor-Targeting CT Imaging. *Pharm Res.* 2014. 31, 1418–1425. doi.org/10.1007/s11095-013-1142-0.
21. Hirasawa, T.; Iwatate, R. J.; Kamiya, M.; Okawa, S.; Fujita, M.; Urano, Y.; & Ishihara, M.; Spectral-differential-based unmixing for multispectral photoacoustic imaging. *Applied Optics*. 2018. 57, 2383. doi:10.1364/ao.57.002383.
22. Hajiramezanali, M.; Atyabi, F.; Mosayebnia, M.; Akhlaghi, M.; Geramifar, P.; Jalilian, A. R.; Beiki, D.; ^{68}Ga-radiolabeled bombesin-conjugated to trimethyl chitosan-coated superparamagnetic nanoparticles for molecular imaging: preparation, characterization and biological evaluation. International Journal of Nanomedicine. 2019. 14, 2591–2605. doi:10.2147/ijn.s195223.
23. Bharathiraja, S.; Bui, N.Q.; Manivasagan, P.; Moorthy, M. S.; Mondal, S.; Seo, H.; Phuoc, N. T.; Phan, T. T. V.; Kim, H.; Lee, K. D.; Oh, J.; Multimodal tumor-homing chitosan oligosaccharide-coated biocompatible palladium nanoparticles for photo-based imaging and therapy. *Scientific Reports*. 2018. 8, 500. doi.org/10.1038/s41598-017-18966-8.
24. Pourjavadi, A.; Bagherifard, M.; & Doroudian, M.; "Synthesis of micelles based on chitosan functionalized with gold nanorods as a light sensitive drug delivery vehicle". *International journal of biological macromolecules*. 2020. 149, 809-818. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.162.
25. Fuller, E. G.; Scheutz, G. M.; Jimenez, A.; Lewis P.; Savliwala, S.; Liu S.; Sumerlin, B. S.; Rinaldi, C.; Theranostic Nanocarriers Combining High Drug Loading and Magnetic Particle Imaging. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019, 1187963, doi: doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118796
26. Yu, B.; Choi, B.; Li, W.; & Kim, D. H.; Magnetic field boosted ferroptosis-like cell death and responsive MRI using hybrid vesicles for cancer immunotherapy. *Nature Communications*. 2020, 11, 3637 doi:10.1038/s41467-020-17380-5
27. Li, X.; Zhang, C.; Zheng, Q.; & Shi, X.; ROS-responsive targeting micelles for optical imaging-guided chemo-phototherapy of cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 2019, 179, 218–225. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.04.005.
28. Zhao, W.; Wei, H.; Liu, F.; & Ran, C.; Glucose Ligand Modififed Thermally Activated Delayed Fluorescence Targeted Nanoprobe for Malignant Cells Imaging. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,* 2020, 30, 101744. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.101744.
29. Oda, C. M. R.; Silva, J. de O.; Fernandes, R. S.; Braga, A. V.; Machado, R. de R.; Coelho, M. de M.; Cassalí G. D.; Reis, D. C.; Barros, A. L. B.; & Leite, E. A.; Encapsulating paclitaxel in polymeric nanomicelles

increases antitumor activity and prevents peripheral neuropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020, 132, 110864. doi:10.1016/j.biopha.2020.110864.

30. Zhang, L.; Qin, Y.; Zhang, Z.; Fan, F.; Huang, C.; Lu, L.; Wang, H.; Jin, X.; Zhao, H.; Kong, D.; Wang, C.; Sun, H.; Leng, X.; Dual pH/reduction-responsive hybrid polymeric micelles for targeted chemo- photothermal combination therapy. *Acta Biomaterialia.* 2018, 75, 371–385, doi.org/10.1016/j.actbio.2018.05.026.
31. Jaydev, V. P. T.; Upponi, R.; Jerajani, K.; Jaydev, R.; Upponi, K. J.; Dattatri, K. N.; Praveen K.; Srinivas S.; Craig, F.; Polymeric micelles: theranostic co-delivery system for poorly water-soluble and contrast agents. *Biomaterials.* 2018, 170 26–36, doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.03.054.
32. de Morais, F.A.P.; De Oliveira, A.C.V.; Balbinot, R.B.; Lazarin-Bidóia, D.; Ueda-Nakamura, T.; de Oliveira Silva, S.; da Silva Souza Campanholi, K.; da Silva Junior, R.C.; Gonçalves, R.S.; Caetano, W.; Multifunctional Nanoparticles as High-Efficient Targeted Hypericin System for Theranostic Melanoma. *Polymers.* 2023, 15, 179. doi.org/10.3390/polym15010179.
33. Yang, Y.; Fan, X.; Li, L.; Yang, Y.; Nuernisha, A.; Xue, D.; Huang, W.; Semiconducting Polymer Nanoparticles as Theranostic System for Near-Infrared II Fluorescence Imaging and Photothermal Therapy under Safe Laser Fluence. *ACS Nano*. 2020, 14, 2509-2521. doi:10.1021/acsnano.0c00043.
34. Gao, W.J.; Wang, M. M.; Yu, Z. H.; Liu, H. K.; Su, Z.; Self-Assembly Mitochondria-Targeting Donor−Acceptor Type Theranostic Nanosphere Activates ROS Storm for Multimodal Cancer Therapy. *ACS Applied Bio Materials*. 2023, 6, 722−732. doi: 10.1021/acsabm.2c00942.
35. Guo, J.; Hong, H.; Chen, G.; Shi, S.; Nayak, T.R.; Theuer, C.P.; Barnhart, T.E.; Cai, W.; Gong, S.; Theranostic unimolecular micelles based on brush-shaped amphiphilic block copolymers for tumor-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2014, 24, 21769-79. doi.org/10.1021/am5002585.
36. Madamsetty, V.S.; Tavakol, S.; Moghassemi, S.; Dadashzadeh, A.; Schneible, J.D.; Fatemi, I.; Shirvani, A.; Zarrabi, A.; Azedi, F.; Dehshahri, A.; Afshar, A. A.; Aghaabbasi, K.; Pardakhty, A.; Mohammadinejad, R.; Kesharwani, P.; Chitosan: A versatile bio-platform for breast cancer theranostics. *Journal Control Release*. 2022, 341, 733-752. doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.012
37. Zhu, Y.; Yu, F.; Tan, Y.; Wen, L.; Li, Y.; Yuan, H.; & Hu, F.; Guiding Appropriate Timing of Laser Irradiation by Polymeric Micelles for Maximizing Chemo-Photodynamic Therapy. *International Journ;al of Nanomedicine*. 2020. 15, 6531–6543. doi:10.2147/ijn.s256477.
38. Shao, J.; Liang, R.; Ding, D.; Zheng, X.; Zhu, X.; Hu, S.; Wei, H.; Wei, B. A.; Smart Multifunctional Nanoparticle for Enhanced Near-Infrared Image-Guided Photothermal Therapy Against Gastric Cancer [Corrigendum]. *International Journal of Nanomedicine*. 2021. 16, 3121-3123. doi.org/10.2147/IJN.S317890.
39. Shi, M.; Sun, J.; Zhou, J.; Yu, H.; Yu, S.; Xia, G.; Shen, Y.: Phase I dose escalation and pharmacokinetic study on the nanoparticle formulation of

polymeric micellar paclitaxel for injection in patients with advanced solid malignancies. *Investigational New Drugs*. 2017. 36, 269–277. doi:10.1007/s10637-017-0506-4.
40. Clinicaltrial.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944097?term=NCT02944097&draw=2&rank=1, 2021 (accessed 20 March 2021).
41. Clinicaltrial.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644890?term=NCT01644890&draw=2&rank=1, 2021 (acessed 20 March 2021).
42. Clinicaltrial.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667743?term=NCT02667743&draw=2&rank=1, 2021 (accessed 20 March 2021).
43. Clinicaltrial.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735680?term=NCT03735680&draw=2&rank=1, 2021 (accessed 20 March 2021).
44. Y. Zhao, Nanoparticle and Nanoparticle Compositions, US 10,188,605 B2, 2019.
45. S. Hong, Y. Yang, Dermal Drug Delivery using Amphiphillic Dendron-Coil Micelles, US 10,543,171 B2, 2020.
46. Patenaude, M.; Smeets, N. M. B.; & Hoare, T.; Designing Injectable, Covalently Cross-Linked Hydrogels for Biomedical Applications. *Macromolecular Rapid Communications*. 2014. 35, 598–617. doi:10.1002/marc.201300818.
47. Zhang, J.; Huang, Q.; & Du, J.; Recent advances in magnetic hydrogels. *Polymer International.* 2016. 65, 1365–1372. doi:10.1002/pi.5170.
48. Zhou, H.; Xu, G.; Li, J.; Zeng, S.; Zhang, X.; Zheng, Z.; Zhang, W.; Preparation and self-healing behaviors of poly(acrylic acid)/cerium ions double network hydrogels. *Macromolecular Research*. 2015. 23, 1098–1102. doi:10.1007/s13233-015-3145-7.
49. Dai, X.; Zhang, Y.; Gao, L.; Bai, T.; Wang, W.; Cui, Y.; & Liu, W; A Mechanically Strong, Highly Stable, Thermoplastic, and Self-Healable Supramolecular Polymer Hydrogel. *Advanced Materials*. 2015. 27, 3566–3571. doi:10.1002/adma.201500534.
50. Li, F.; Jiang, X.; Zhao, J.; & Zhang, S.; Graphene oxide: A promising nanomaterial for energy and environmental applications. Nano Energy, 16, 488-515. doi:10.1016/j.nanoen.2015.07.014.
51. Vinogradov, S.; Zeman, A.; Batrakova, E.; & Kabanov, A.; Polyplex Nanogel formulations for drug delivery of cytotoxic nucleoside analogs. *Journal of Controlled Release.* 2005. 107, 143–157. doi:10.1016/j.jconrel.2005.06.002.
52. Wu, H. Q.; Wang, C.C.; Biodegradable Smart Nanogels: A New Platform for Targeting Drug Delivery and Biomedical Diagnostics. *Langmuir.* 2016. 32, 6211-6225. doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b00842.
53. Li, Y.; & Tanaka, T.; Study of the universality class of the gel network system. *The Journal of Chemical Physics*. 1991. 90, 5161–5166.
54. Jones, C. D.; & Lyon, L. A.; Synthesis and characterization of multiresponsive core-shell microgels. *Macromolecules*. 2000. 33, 8301–8306.
55. Duracher, D.; Sauzedde, F.; Elaissari, A.; Perrin, A.; & Pichot, C.; Cationic amino-containing N isopropyl-acrylamide-styrene copolymer latex particles: 1-Particle size and morphology vs. polymerization process. *Colloid and Polymer Science.* 1998. 276, 219–231.
56. Sershen, S. R.; Westcott, S. L.; Halas, N. J.; & West, J. L.; Independent optically addressable nanoparticle-polymer

optomechanical composites. *Applied Physics Letters*. 2002. 80, 4609–4611.
57. Tanaka, T.; Nishio, I.; Sun, S. T.; & Ueno-Nishio, S.; Collapse of gels in an electric field. *Science*. 1982. 218, 467–469.
58. Qin, X.; Wu, C.; Niu, D.; Qin, L.; Wang, X.; Wang, Q.; & Li, Y.; Peroxisome inspired hybrid enzyme nanogels for chemodynamic and photodynamic therapy. *Nature Communications.* 2021. 12, 1–15.
59. Sierra-Martin, B.; & Fernandez-Barbero, A.; (2015). Multifunctional hybrid nanogels for theranostic applications. *Soft Matter*. 2015. 11, 8205–8216.
60. Shi, H.; & Sadler, P. J.; How promising is phototherapy for cancer? *British Journal of Cancer*. 2020. 123, 871–873.
61. Wu, Q.; Zhang, Q.; Yu, T.; Wang, X.; Jia, C.; Zhao, Z.; & Zhao, J.; Self-Assembled Hybrid Nanogel as a Multifunctional Theranostic Probe for Enzyme-Regulated Ultrasound Imaging and Tumor Therapy. *ACS Applied Bio Materials*. 2021. 4, 4244–4253.
62. Peng, Y.; Gao, Y.; Yang, C.; Guo, R.; Shi, X.; & Cao, X.; Low-Molecular-Weight Poly(ethylenimine) Nanogels Loaded with Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles for T1-Weighted MR Imaging-Guided Gene Therapy of Sarcoma. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021. 13, 27806–27813.
63. Zhang, C.; Sun, W.; Wang, Y.; Xu, F.; Qu, J.; Xia, J.; Shi, X.; Gd/CuS-Loaded Functional Nanogels for MR/PA Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2020. 12, 9107-9117. doi:10.1021/acsami.9b23413.
64. Han, G.; & Xie, J.; Light-mediated deep-tissue theranostics. *Theranostics.* 2016. 6, 2292–2294.
65. Zhang, Z.; Zhang, X.; Ding, Y.; Long, P.; Guo, J.; & Wang, C.; NIR-induced disintegration of CuS-loaded nanogels for improved tumor penetration and enhanced anticancer therapy. *Macromolecular Bioscience*. 2019. 19, 1–10.
66. Picchio, M. L.; Bergueiro, J.; Wedepohl, S.; Minari, R. J.; Alvarez Igarzabal, C. I.; Gugliotta, L. M.; Calderón, M.; (2021). Exploiting cyanine dye J-aggregates/monomer equilibrium in hydrophobic protein pockets for efficient multi-step phototherapy: an innovative concept for smart nanotheranostics. *Nanoscale*. 2021. 13, 8909-8921.
67. Xiong, Q.; Lim, Y.; Li, D.; Pu, K.; Liang, L.; & Duan, H.; Photoactive nanocarriers for controlled delivery. *Advanced Functional Materials*. 2020. 30, 1903896.
68. Ding, F.; Gao, X.; Huang, X.; Ge, H.; Xie, M.; Qian, J.; Song, J.; Li, Y.; Zhu, X.; & Zhang, C.; Polydopamine-coated nucleic acid nanogel for siRNA-mediated low-temperature photothermal therapy. *Biomaterials*. 2020. 245, 119976.
69. Ma, W.; Chen, Q.; Xu, W.; Yu, M.; Yang, Y.; Zou, B.; Zhang, Y. S.; Ding, J.; & Yu, Z.; Self-targeting visualizable hyaluronate nanogel for synchronized intracellular release of doxorubicin and cisplatin in combating multidrug-resistant breast cancer. *Nano Research*. 2021. 14, 846–857.
70. Li, Chun, and Sidney Wallace. "Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology." Advanced drug delivery reviews 60.8 (2008): 886-898.
71. Abbasi, E.; Aval, S.; Akbarzadeh, A.; Milani, M.; Nasrabadi, H.; Joo, S.; Pashaei-Asl.; Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Research Letters.* 2014. 9, 247. doi:10.1186/1556-276x-9-247.
72. Bosman, A.W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W.; About dendrimers: structure,

physical properties and applications. *Chemical Reviews.* 1999. 99, 1665 – 1688, doi.org/10.1021/cr970069y.

73. Lin, Q.; Jiang, G.; Tong, K.; Dendrimers in drug delivery applications, *Designed Monomers and Polymers*. 2010. 13, 301 – 324. doi:10.1163/138577210X509552.

74. Hosseini, S.M.; Mohammadnejad, J.; Yousefnia, H.; Alirezapour, B.; Rezayan, A. H.; Development of 177Lu Cetuximab PAMAM dendrimeric nanosystem: a novel theranostic radioimmunoconjugate. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023. doi.org/10.1007/s-00432-023-04724-z.

75. Li, C.; Zhao, L.; Jia, L.; Ouyang, Z.; Gao, Y.; Guo, R.; Song, S.; Shi, X.; Cao, X.; ^{68}Ga-labeled dendrimer-entrapped gold nanoparticles for PET/CT dual-modality imaging and immunotherapy of tumors. *Journal of Materials Chemistry B*. 2022. 10, 3648-3656. doi.org/10.1039/D2TB00378C.

76. Ebrahimi, A.; Hamedani, M. P.; Mohammadzadeh, P.; Safari, M.; Ebrahimi, S. E. S.; Hamzeh, M. S.; Ardestani, M. S.; Ghoreishi, S. M.; ^{99m}Tc- Anionic dendrimer targeted vascular endothelial growth factor as a novel nano-radiotracer for in-vivo breast cancer imaging, *Bioorganic Chemistry.* 2022. 128, 106085, doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106085.

77. Nabi, P. N.; Vahidfar, N.; Tohidkia, M. R.; Hamidi, A. A.; Omidi, Y.; Aghanejad, A.; Mucin-1conjugated polyamidoamine-based nanoparticles for image-guided delivery of gefifitinib to breast cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. 174, 185 – 197. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.170

78. Chen, J. S.; Chen, J.; Bhattacharjee, S.; Cao, Z.; Wang, H.; Swanson, S. D.; Zong, H.; Baker Jr.; Wang, S. H.; Functionalized nanoparticles with targeted antibody to enhance imaging of breast cancer in vivo. *Journal of Nanobiotechnology.* 2020, 18, 135. doi.org/10.1186/s12951-020-00695-2.

79. Li, Y.; Chen, Z.; Peng, Y.; Xie, X.; Wei, X.; Yang, G.; Zhang, H.; Li, N.; Li, T.; Qin, X.; Li, S.; Wu, C.; You, F.; Yang, H.; Liu, Y.; Aptamer-Dendrimer Functionalized Magnetic Nano-Octahedrons: Theranostic Drug/Gene Delivery Platform for Near-Infrared/Magnetic Resonance Imaging-Guided Magnetochemotherapy. *ACS Nano*. 2021, 15, 16683- 16696, doi.org/10.1021/acsnano.1c06667.

80. Song, N.; Zhao, L.; Xu, X.; Zhu, M.; Liu, C.; Sun, N.; Yang, J.; Shi, X.; Zhao, J.; LyP-1-Modified Multifunctional Dendrimers for Targeted Antitumor and Antimetastasis Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2020. 12, 12395 – 12406, doi.org/10.1021/acsami.9b18881.

81. Mekonnen, T. W.; Birhan, Y. S.; Andrgie, A. T.; Hanurry, E. Y.; darge, H. F.; Chou, H-Y.; Lai, J-Y.; Tsai, H-C.; Yang, J. M.; Chang, Y-H.; Encapsulation of gadolinium ferrite nanoparticle in generation 4.5 poly(amidoamine) dendrimer for cancer theranostics applications using low requency alternating magnetic field. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2019. 184, 110531, doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110531

82. Lesniak, W. G.; Boinapally, S.; Banerjee, S. R.; Azad, B. B.; Foss, C. A.; Shen, C.; Lisok, A.; Wharram, B.; Nimmagadda, S.; Pomper, M. G.; Evaluation of PSMA-Targeted PAMAM Dendrimer Nanoparticles in a Murine Model of Prostate Cancer. *Molecular Pharmaceutics*. 2019, 16, 2590 – 2604, doi/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00181.

83. Xu R, Wang Y, Wang X, Jeong E-K, Parker DL, Lu Z-R. In Vivo Evaluation of a PAMAM-Cystamine-(Gd-DO3A) Conjugate as a Biodegradable Macromolecular MRI Contrast Agent. *Experimental Biology and Medicine*. 2007; 232(8):1081-1089. doi:10.3181/0702-RM-33.

84. Starpharma, 2020. https://Starpharma.Com/About_us (accessed 21/1/2024).