



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Avances en la caracterización y el tratamiento del cáncer de mama

A step forward in the characterization and treatment of breast cancer

Daneilys de Dios-Hernández<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 1 de julio de 2021

**Aceptado:** 26 de marzo de 2022

**Publicado:** 16 de mayo de 2022

**Citar como:** Dios-Hernández D. Avances en la caracterización y el tratamiento del cáncer de mama. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(3): e5195. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5195>

#### RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de seno es la patología más frecuente dentro de los carcinomas que ocurren en las féminas. Sucede cuando las células mamarias crecen de forma descontrolada debido al fallo de los mecanismos regulatorios proliferativos. Los tratamientos actuales suponen elevados efectos adversos para la salud de los pacientes y la eficacia en muchos casos, no es la esperada.

**Objetivo:** describir los avances en el tratamiento del carcinoma mamario que se basan en una alta actividad biológica, selectividad y baja toxicidad.

**Métodos:** a partir de la consulta de las bases de datos Scielo, Pubmed, Springer, Science Direct, Mediagraphic y Redalyc, se obtuvieron los artículos relacionados con la investigación. Los métodos teóricos de análisis y síntesis permitieron el estudio del tema en cuestión, y se seleccionó el 75 % de las publicaciones de los últimos tres años.

**Desarrollo:** se trabaja en el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer de mama que incluyen inhibidores del factor de transcripción STAT3, inhibidores PARP poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) y el uso de biomarcadores micro ARN. Las técnicas de acoplamiento molecular han permitido el diseño de inhibidores del receptor a estrógenos y del factor epidérmico de crecimiento humano con valores de energía inferiores a los compuestos naturales.

**Conclusiones:** el desarrollo de candidatos potenciales pretende la disminución de la toxicidad e invasión del tumor, y aumento de la selectividad y actividad biológica. El diseño de llaves maestras puede ser una opción atractiva contra el cáncer de seno.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Factores de Riesgo; Mujeres; Genes.

## ABSTRACT

**Introduction:** breast cancer is the most frequent pathology within carcinomas occurring in females. It happens when breast cells grow uncontrolled due to failure of proliferative regulatory mechanisms. Current treatments involve high adverse effects for the health of patients and the efficacy in many cases is not as expected.

**Objective:** to describe the advances in the treatment of breast carcinoma which are based on high biological activity, selectivity and low toxicity.

**Methods:** articles related to the research were taken from SciELO, Pubmed, Springer, ScienceDirect, Mediagraphic and Redalyc databases. Theoretical methods of analysis and synthesis allowed the study of the topic in question, and 75 % of the publications of the last three years were chosen.

**Development:** work is currently underway on the development of new drugs against breast cancer including STAT3 transcription factor inhibitors, PARP poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and the use of micro-RNA biomarkers. Molecular docking techniques have allowed the design of estrogen receptor and human epidermal growth factor inhibitors with lower energy values than natural compounds.

**Conclusions:** the development of potential candidates aims at decreasing tumor toxicity and invasiveness as well as increasing selectivity and biological activity. The design of master keys may be an attractive option against breast cancer.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Risk Factors; Women; Genes.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer constituye una enfermedad tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo. Se han descrito factores de riesgo que permiten identificar la posibilidad de contraer un tumor maligno, sin embargo, el cáncer puede aparecer en aproximadamente 50 % de los casos sin factores de riesgo demostrables que lo expliquen. Se estima que el 12,3 % de las mujeres recibirán un diagnóstico de cáncer en algún momento de su vida.<sup>(1)</sup>

Dentro de los carcinomas más frecuentes en la población femenina, el cáncer de mama (CM) es el de mayor incidencia. Ocurre cuando las células de la glándula mamaria crecen de forma descontrolada debido al fallo de los mecanismos regulatorios que controlan su proliferación. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38,9 % casos por cada 100 000 mujeres. Anualmente mueren en el mundo 400 000 mujeres por CM.<sup>(2)</sup>

Su incidencia varía en las diferentes regiones geográficas, con altas tasas en Norteamérica y Europa Occidental; valores intermedios en Sur América y Europa Oriental, mientras que las tasas más bajas se reportan en Asia. Es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de las Américas. Cada año se producen en la región más de 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27 % de los nuevos casos y el 16 % de las muertes por cáncer.<sup>(3)</sup>

Cuba también es parte de esta realidad. Según el anuario estadístico cubano, durante el 2018, el grupo etario más afectado por el carcinoma de mama se ubicó entre 60-79 años en las féminas, lo que ratificó que, a mayor edad, mayor es el porcentaje de incidencia de esta afección.<sup>(4)</sup> Estudios histológicos en Cuba revelan que el tipo de cáncer de mama predominante es el carcinoma ductal infiltrante (59,1 %), en el grupo etario de 51 a 60 años. El subtipo molecular HER2 constituye el 10,6 % y el triple negativo, 24,7 %.<sup>(3)</sup>

Los factores de riesgo que inciden en el territorio cubano son: predisposición genética de padecer carcinoma mamario, menopausia tardía, tratamiento hormonal, nuliparidad, tabaquismo, partos en añosas, menarquia precoz, alcoholismo, obesidad, la no lactancia materna, y un estilo dietético poco saludable. Estos factores de riesgo están relacionados con los niveles endógenos de estrógenos y progesterona a los que se expone el epitelio mamario. Se conoce que la terapia anti-estrogénica con tamoxifeno y raloxifeno disminuye significativamente la incidencia de la enfermedad en mujeres con alto riesgo.<sup>(5)</sup>

El cáncer de seno también se presenta en hombres en menos del 1 % con respecto al total de tumores malignos. El peor pronóstico del cáncer mamario ocurre en el sexo masculino, pues exhibe una invasión linfática temprana y metástasis a distancias precoces.<sup>(6)</sup>

Un estudio realizado en la provincia de Pinar del Río reveló que el cáncer de seno predomina entre los 50 y 59 años de edad con un 24,44 %. Por ello, se precisa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que mejoren el pronóstico de vida de los pacientes. De modo que el objetivo del presente estudio es describir los avances más recientes en el tratamiento del carcinoma mamario que se basan en una alta actividad biológica, selectividad para el tumor y baja toxicidad.

## MÉTODOS

La metodología empleada incluye la realización de la revisión bibliográfica a partir de las bases de datos Scielo, Pubmed, Springer, Science Direct, Mediagraphic y Redalyc. Los artículos debían tener en algún campo las palabras claves: cáncer de seno, fármacos, catepsina B, nuevos tratamientos y diseño *in silico*.

Se emplearon los operadores booleanos "and" y "or". La búsqueda bibliográfica fue realizada entre agosto/2020 a abril/2021. Se identificaron los autores más destacados en el tema mediante el Science Citation Index y se localizaron las referencias más relevantes. Se encontró un total de 63 referencias bibliográficas, y a partir de los métodos teóricos de análisis y síntesis se resumió el tema en cuestión.

La mayor parte de los artículos consultados se encuentran en idioma inglés, y en menor medida se usó la búsqueda en español. Se seleccionaron los artículos científicos de forma que el total de ellos cumplieran con los siguientes criterios: el 70 % correspondientes a los últimos cinco años y de estos el 75 % a los últimos tres años.

Se utilizó como gestor bibliográfico la herramienta Zotero. Adicionalmente, se intercambió con especialistas que trabajan en el tema.

## DESARROLLO

Existen varios tipos de neoplasias malignas causadas por mutaciones en genes específicos de un organismo. Se conoce que, en el caso del cáncer de mama (CM), mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 explican cerca del 20 % de incidencia de la enfermedad. Cuando el daño en el ADN es severo, se induce en la célula el estado de muerte celular programada o apoptosis para eliminar aquellas células potencialmente peligrosas.<sup>(7)</sup>

Por otro lado, altos niveles de estrógenos, como sucede en cada ciclo menstrual, estimulan la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama. Las neoplasias pueden originarse, en este caso, por mutaciones espontáneas en los genes que controlan el crecimiento celular.<sup>(5,7)</sup>

### Regulación tumoral

El tumor de mama exhibe regulación autocrina y paracrina. El control autocrino ocurre porque la propia célula tumoral produce factores de crecimiento que dan como resultado el crecimiento descontrolado del tumor. Mientras que la regulación paracrina se da cuando los factores de crecimiento liberados actúan sobre células vecinas. Entre estos factores se destacan: el factor similar a la insulina, la prolactina, el factor liberador de la hormona de crecimiento (GhRH), el factor epidérmico de crecimiento (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento (TGF). Los factores de crecimiento actúan sobre determinados receptores de membrana, lo que a su vez activa cascadas de señalización que permiten la síntesis de ARN mensajero, el cual dirige la síntesis proteica responsable de la proliferación neoplásica.<sup>(8)</sup>

### Genes supresores de tumores

Los genes supresores de tumores son capaces de evitar que las células mutadas proliferen. Regulan el funcionamiento del ciclo celular y pueden inducir el proceso de apoptosis en células alteradas. La presencia de mutaciones en los genes supresores inhibe el mecanismo protector lo que conlleva al desarrollo de neoplasias.<sup>(9)</sup> Para que se exprese el fenotipo canceroso deben alterarse las dos copias o alelos de los genes supresores tumorales por su carácter recesivo. Entre ellos, los más destacados son: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, SKT11, CDH1 y MMR.

El gen p53 se encuentra mutado en el 20-30 % de los pacientes con carcinoma de mama. Es capaz de activar las enzimas reparadoras del ADN, en caso de no ser posible, la célula entra en estado apoptótico. Su mayor afinidad es por los promotores de los genes de reparación del ADN. Otro de los genes supresores es la proteína del retinoblastoma (pRb), el cual está alterado en el 30 % de los pacientes con cáncer de mama.<sup>(8)</sup>

Esta proteína está implicada en la inhibición de la progresión del ciclo celular antes de la entrada en la mitosis. Se han observado cerca de 200 mutaciones en el gen brca1 del cromosoma 17, implicadas en el desarrollo de cáncer de mama. Mutaciones en el gen brca2 del cromosoma 13 también predisponen genéticamente al cáncer de mama.<sup>(9)</sup>

## Oncogenes

Los oncogenes son responsables del desarrollo de neoplasias. Codifican proteínas que controlan la proliferación celular o la apoptosis. Solo se requiere la activación de un alelo del proto-oncogén de una célula para que se transforme en célula cancerosa debido a su acción dominante.

Los principales oncogenes en el carcinoma de seno incluyen los receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento: HER2 (*Human epidermal growth factor receptor*), EGFR1 (*Epidermal growth factor receptor*), HER3 y EGFR4. Otros oncogenes codifican proteínas reguladoras del ciclo celular como: CDK2 (*Cyclin dependent kinase 2*), Ciclina D1, Ciclina E, CDK4 y CDK; así como c-myc, factor de transcripción que participa en la proliferación celular, diferenciación y apoptosis; MET y Akt. La sobre expresión de estos genes está asociado con el desarrollo de CM a través de diversos mecanismos.<sup>(10)</sup>

## Receptores a estrógenos

Los receptores a estrógenos (RE) agrupan un conjunto de proteínas intracelulares activadas por estrógenos. Estos receptores unidos a estrógenos y cofactores activan la síntesis de ARN mensajeros lo que conduce a la producción de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria.<sup>(11)</sup> Errores durante el proceso conducen al desarrollo de tumores mamaros. Los RE se encuentran sobre expresados en el 70 % de los pacientes con CM.<sup>(8)</sup>

## Vía mTOR

La vía de señalización mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) celular está implicada en el control del inicio de la transcripción del ARNm, la organización del citoesqueleto celular de actina, el tráfico de membrana, la formación de ribosomas y la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular. La vía es regulada por el gen PTEN. Mutaciones en el gen PTEN incrementan todas las señales de transducción de mTOR. La acción del complejo mTORC1 se encuentra modulada por distintos mitógenos, factores de crecimiento y por la disponibilidad de nutrientes.<sup>(8)</sup>

## Invasión tumoral

El proceso de invasión comprende la migración y penetración de las células malignas en los tejidos vecinos. Durante el proceso de invasión la catepsina D y las elastasas participan en la degradación de la matriz extracelular y membranas basales. En el 5-10 % de los pacientes con cáncer de mama, estas enzimas se encuentran mutadas. Durante el proceso de metástasis ocurren mayores errores en el proceso replicativo del ADN y los mecanismos de reparación son defectuosos.<sup>(8)</sup>

## Tipos de cáncer de mama

Existen diferentes tipos de carcinoma mamaros, según la invasión, localización y características del tumor. Entre estos, se destacan los tipos: carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo o infiltrante, carcinoma tubular de la mama, carcinoma lobular invasivo o infiltrante, carcinoma lobular in situ y cáncer de mama metastásico. La histología más común del cáncer de seno es el carcinoma ductal invasivo (50-75 % de los pacientes), seguido del carcinoma lobular invasivo (5-15 %). Mientras que, dentro de las formas tumorales no invasivas, el carcinoma ductal in situ es el más usual.<sup>(11)</sup>

La clasificación molecular del cáncer de seno incluye tres subtipos basados en la presencia o ausencia de marcadores moleculares para receptores a estrógenos o progesterona y el factor de crecimiento epidérmico humano (ERBB2, que forma HER2). De modo que se clasifican en: positivo al receptor de estrógeno o progesterona, pero negativo al ERBB2 (subtipo HR<sup>+</sup>/ERBB2, 70 % de todos los pacientes), positivo solo al ERBB2 (ERBB2<sup>+</sup>, 15-20 %) y triple negativo (HR<sup>-</sup>/ERBB2<sup>-</sup>).<sup>(12)</sup>

El 25 % de todos los tumores de mama son triple negativo, una forma particular de este tipo de cáncer que carecen del receptor a estrógenos, receptor a la progesterona y la ausencia del receptor HER2 para el factor de crecimiento epidérmico. Consecuentemente, el cáncer de mama triple negativo es resistente a las terapias que se usan frecuentemente en otros carcinomas de mama. La mayoría de estos pacientes, una vez tratados, presentan recurrencia metastásica y el pronóstico de supervivencia es pobre.<sup>(10)</sup> De ahí la importancia que reviste la búsqueda de nuevas combinaciones terapéuticas que disminuyan la presencia y agresividad de los tumores mamarios.

### Tratamientos de cáncer de mama en el mundo

Yuan y colaboradores (2018) ensayaron el efecto de varios tratamientos en pacientes con cáncer de mama en estado terminal. Se analizan los efectos de la quimioterapia y/o radioterapia después de la cirugía en los niveles de metaloproteinasa 9 de la Matrix extracelular (MMP-9) y su inhibidor TIMP-1, ambos participan en la invasión y metástasis tumoral. El estudio muestra que es mucho más efectivo la realización de quimio y radioterapia de forma simultánea después de la cirugía, a diferencia del tratamiento convencional que solo usa quimio o radioterapia solamente, post operatoria. En cada caso, los niveles de MMP-9 y TIMP-1 están relacionados con la edad del paciente, tamaño y etapa del tumor.<sup>(13)</sup>

Otra de las terapias neo adyuvante y adyuvante fue el empleo de epirubicina con ciclofosfamida, seguido de docetaxel, trastuzumab y bevacizumab en el CM avanzado positivo a HER2, etapa 3. La seguridad cardíaca y actividad clínica de las 105 pacientes estudiadas fue buena y la supervivencia libre de recurrencia a cinco años fue de 79,9 %.<sup>(14)</sup>

Por otro lado, el cáncer de seno triple negativo es típicamente más agresivo, de alto grado histológico y de peor pronóstico debido a sus características morfofisiológicas y genéticas. Se ha propuesto nuevas terapias para el cáncer de mama triple negativo metastásico que incluyen inhibidores de la polimerasa poli ADP ribosa (inhibidores PARP), tratamientos antiandrogénicos e inhibidores de control inmunológicos. Actualmente, se discuten los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino, así como el uso del fármaco adyuvante capecitabina en pacientes que no logran una completa respuesta patológica con la quimioterapia neoadyuvante.<sup>(15)</sup>

Los investigadores han encontrado vulnerabilidades en células procedentes de CM triple negativo. El estudio muestra que se producen altos niveles en la síntesis de nucleótidos de pirimidinas cuando los pacientes reciben la quimioterapia. Consecuentemente, el empleo de doxorubicina y leflunomida, inhiben la síntesis de pirimidinas en modelos animales inoculados con tumores triples negativos humanos, lo que conduce a la regresión del tumor. La combinación de estos fármacos podría sensibilizar las células triples negativas al empleo de la quimioterapia como tratamiento.<sup>(10)</sup>

Se propone el uso del compuesto timoquinona del aceite de la semilla *de Nigella sativa* a partir de su evaluación sobre los procesos de apoptosis en células tumorales y sanas. Los resultados indicaron que la timoquinona posee un fuerte efecto sobre la proliferación celular y vitalidad, al incrementar la expresión de los genes apoptóticos BAD y BAX y disminuir el gen p53 en células tumorales de mama.<sup>(16)</sup>

El fallo primordial en el tratamiento del cáncer es la metástasis de las células madres y la quimiorresistencia. Así lo ha señalado investigadores que trabajan en el uso de exosomas como nano transportadores contra estas células madre. Ello permite el incremento de la estabilidad y reduce efectos colaterales. En ese sentido, se han diseñado nanopartículas de oro, carbón, conjugados con albúmina de suero bovino y anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), óxido de hierro súper paramagnético, partículas poliméricas, liposomas, entre otras tecnologías. El ensayo permitiría la acumulación del fármaco en el sitio canceroso y la potenciación de una respuesta inmune adecuada.<sup>(17)</sup>

Ensayos clínicos muestran la relevancia del factor STAT3 como activador de la transcripción y transductor de señales en la iniciación, progresión y metástasis del cáncer de mama triple negativo. Contribuye a la proliferación, anti-apoptosis, quimiorresistencia, así como la auto regeneración de células madres. Por ello, constituye actualmente un blanco terapéutico promisorio en la búsqueda de nuevos fármacos contra el carcinoma de mama. Se han desarrollado inhibidores de STAT3 que poseen una buena actividad in vitro y en modelos animales. Algunas estrategias usadas en el desarrollo de estos inhibidores incluyen: dirigir los reguladores corrientes arriba, unión al dominio SH2 de STAT3 e inhibición de su activación; inhibir la fosforilación o acetilación de STAT3, bloquear la unión del ADN al factor STAT3, entre otras.<sup>(18)</sup>

Se han identificado candidatos biomarcadores miARN (micro ARN) en CM, al comparar sus niveles entre el tejido neoplásico y el tejido sano. Los resultados señalaron dos miARN regulados positivamente y seis miARN regulados negativamente. El MiR-21 fue el más consistente, regulado positivamente, lo que podría convertirlo en un potencial candidato para el pronóstico o diagnóstico del CM.<sup>(19)</sup>

Otra de las terapias promisorias en el desarrollo del cáncer lo constituyen las interacciones de letalidad sintética. Un concepto desarrollado a partir de la interacción y dependencia de la célula tumoral con determinados genes. De modo que se busca afectar la viabilidad celular a partir del silenciamiento de los genes implicados y la observación fenotípica posterior de la célula neoplásica. En este sentido se estudia el rol de la inhibición de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Las enzimas PARP participan en los procesos de reparación del ADN y muerte programada de la célula. Los inhibidores PARP son evaluados actualmente en el tratamiento neoadyuvante, adyuvante y ambiente metastásico.<sup>(20)</sup>

Según las desventajas que suponen el empleo de terapias hormonales se avanza en el uso de productos naturales y fácil adquisición como tratamiento en el CM. En esa dirección, los ácidos grasos omega han demostrado un potencial nutracético debido a su actividad anti-inflamatoria. El estudio muestra la actividad terapéutica adyuvante de los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, combinados con diferentes antineoplásicos en el cáncer de seno.<sup>(21)</sup>

Existe evidencia en la literatura que sugiere que ciertos patrones dietéticos saludables caracterizados por el consumo de cereales no refinados, vegetales, frutas, nueces, aceite de oliva, así como bajo consumo de ácidos grasos saturados y carnes rojas, mejoran la supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Ese constituye el principio fundamental de la dieto-terapia. La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3 y omega 6 potencian la efectividad del tratamiento y mejoran la calidad de vida.<sup>(22)</sup>

### Procedimientos en Cuba

Un estudio de 300 féminas con carcinoma mamario, revela que el 44 % presenta neutropenia inducida por la quimioterapia. La neutropenia es una enfermedad grave que puede producir la muerte en un 30 % de los pacientes. Con el fin de reducir los efectos adversos de las terapias actuales disponibles, se constituye la necesidad de explorar nuevas alternativas terapéuticas contra el cáncer de seno.<sup>(23)</sup>

El ácido zoledrónico es un medicamento usado en el tratamiento de la osteoporosis. Se conoce que inhibe la invasión de las células tumorales y la adhesión a la matriz ósea, induce apoptosis en líneas de células tumorales, entre otras funciones. El estudio evalúa la eficacia y seguridad del uso del ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso, en Cuba. De las 26 mujeres estudiadas el 42,3 % reportó un síndrome pseudogripal, fatiga, artralgia, mialgia, náusea e incremento del dolor óseo; sin embargo, no hubo toxicidad hematológica. Lo que demostró un adecuado perfil de seguridad para este fármaco y elevó la calidad de vida de las pacientes.<sup>(24)</sup>

Un estudio realizado con 144 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado reveló que el esquema de tratamiento más usado fue la adriamicina con ciclofosfamida (44,83 %). La respuesta al tratamiento fue parcial en el 55,17 % y la cirugía radical se efectuó en el 74,71 %.<sup>(25)</sup>

Otro de los ensayos fue realizado en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico a partir del uso paclitaxel con carboplatino. En el estudio predominaron los receptores hormonales negativos y la presencia de un solo sitio metastásico. En este sentido, el hueso y el pulmón fueron las localizaciones metastásicas más comunes con 26,4 y 21,8 %, respectivamente. El índice de respuesta global fue 33,3 %. La supervivencia a uno, dos y tres años fue de 60, 46,4 y 28,2 %, respectivamente. Las principales toxicidades fueron: hematológicas, neurológicas y digestivas. El incremento de las enzimas hepáticas provocó mayor cantidad de suspensiones de tratamiento.<sup>(26)</sup> Los tratamientos actuales refuerzan la necesidad de búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas selectivas que aumenten la seguridad y eficacia de los fármacos y disminuyan los efectos colaterales en los pacientes.

### Diseño *in silico* de fármacos contra el carcinoma mamario

Los avances colosales de la genómica y la biología molecular han permitido la entrada en una nueva era de la ciencia. Grandes volúmenes de información pueden ser manejados, analizados y procesados por los ordenadores. El diseño de fármacos asistido por computadoras cobra especial relevancia, de acuerdo con las limitaciones de los productos existentes. El diseño de fármacos tiene como objetivos el diseño, optimización y selección de compuestos con actividad biológica. Esta ciencia es capaz de producir muchos candidatos potenciales y probar hasta 100 000 compuestos por día para probar su actividad contra la proteína de interés. Los modelos

computarizados y de tejidos comienzan a reemplazar las pruebas animales y se pueden realizar los ensayos *in vitro* con un mayor porcentaje de confiabilidad y acierto.

A continuación, se exponen algunas alternativas terapéuticas, desde la bioinformática, contra el carcinoma de mama y su relevancia actual. Basada en los análisis *in silico*, se ha propuesto una vacuna que será usada como parte de la inmunoterapia contra el CM triple negativo. Se trata de un tumor positivo para determinados antígenos de prueba del cáncer. Estos antígenos peptídicos han confirmado su seguridad e inmunogenicidad. Presentan una buena respuesta inmune humoral y celular.<sup>(27)</sup>

Con un 93 % de exactitud, se creó un modelo computacional multitarea, lo que permitió el diseño de nueve inhibidores contra el CM, no reportados hasta ahora, a partir de descriptores moleculares. Estas moléculas se caracterizan por ser multi-dianas, lo que les permite actuar contra diferentes proteínas características del carcinoma de mama. De igual modo se trabaja en el diseño y optimización de nuevos inhibidores contra el receptor a estrógenos y el receptor del factor epidérmico de crecimiento humano a partir de técnicas de acoplamiento molecular (molecular docking) y evaluación de parámetros farmacocinéticos.<sup>(28)</sup>

Actualmente se conoce que las sirtuínas son proteínas implicadas en la progresión metastásica del cáncer de seno triple negativo. En este sentido, se han diseñado *in silico* inhibidores sintéticos muy efectivos, pero presentan efectos adversos sustanciales. Estudios presentes han identificado inhibidores potenciales de las sirtuínas derivados de plantas mediante técnicas de docking molecular y simulaciones de dinámica molecular. Esta nueva visión permitiría un mejor manejo del cáncer de seno triple negativo.<sup>(29)</sup>

La formononetina es un fitoestrógeno con propiedades anticancerígenas en carcinoma de colon y próstata. A partir de métodos de acoplamiento molecular se estudió la formononetina como competidor del estrógeno en términos de su enlace con el receptor a estrógenos ER- $\alpha$ . Su valor de energía libre fue inferior al valor del estrógeno, lo que lo sitúa como un competidor potencial del estrógeno en el tratamiento contra el cáncer de mama.<sup>(30)</sup>

## CONCLUSIONES

La mayoría de los fármacos desarrollados en los últimos años están dirigidos contra dianas moleculares concretas, de modo que solo son efectivos en aquellos tumores donde las proteínas específicas resulten mutadas. Sin embargo, el diseño de fármacos mediante ordenadores abre la puerta a la posibilidad de la medicina personalizada, de modo que cada paciente reciba el tratamiento característico según sus propios perfiles moleculares. Se pretende incluso, el diseño de candidatos multi-blancos terapéuticos a partir del empleo de llaves maestras que se unan selectivamente a diferentes blancos moleculares y produzcan una respuesta clínica deseada. Ello supone la integración a un nivel más complejo de la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica.

## Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de los autores

La autora se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

## Financiación

La autora no recibió financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez Valle M, García Montesino G. Cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en la provincia de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. [Internet]. 2020 [citado 2021/05/16]; 24(5): e4362. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4362>
2. Ramírez Valle M, García Montesino G, Lores Hechevarria C, Sánchez Azcuy Y, Márquez Hernández C. Histological and immunohistochemistry of invasive breast cancer in Pinar del Río province Cuba. Rev Ciencias Médicas. [Internet]. 2019 [citado 2021/03/01]; 23(1): 71-78. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3801>
3. Valdés Lara G, García Espinosa A, Pedroso Morales I. La rehabilitación del cáncer de mama en Cuba. Rev Invest. Medicoquir [Internet]. 2019 [citado 2021/05/13]; 11(supl.1): [aprox. 18 pp.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cmqs-2019/cmqs191v.pdf>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico 2018. La Habana: MINSAP[Internet]; 2019. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
5. Peña García Y, Maceo González M, Ávila Céspedes D, Utria Velázquez L, Más López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. Rev Finlay [Internet]. 2017 [citado 2021/02/25]; 7(4): 283-289. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n4/rf08407.pdf>
6. Echevarría Lores C. El carcinoma de mama. Caracterización clínico-patológica en un hospital de la atención secundaria pinareña. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 [citado 2021/05/13]; 20(1): 75-79. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2542>
7. Raya Pérez JC. Las bases moleculares del cáncer. Acta Universitaria [Internet]. 2006 [citado 2021/02/28]; 16(1): 40-49. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/416/41616105.pdf>
8. Hernández DE. Biología del cáncer de mama. Rev Venez Oncol [Internet]. 2016 [citado 2021/03/02]; 28(3): 188-200. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375645930010.pdf>
9. Sherr CJ. Principles of tumor suppression. Rev Cell [Internet]. 2004 [citado 2021/03/02]; 116(2): 235-246. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867403010754>
10. Isakoff SJ. Triple Negative Breast Cancer: Role of Specific Chemotherapy Agents. Cancer J [Internet]. 2010 [citado 2021/03/2]; 16(1): 53-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882502/>

11. Waks A, Winer E. Breast Cancer Treatment. A Review. JAMA [Internet]. 2019 [citado 2021/02/28]; 321(3): 288-300. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183>
12. Joshi Himanshu MF. Press. Molecular oncology of breast cancer. The Breast [Internet]. 2018 [citado 2021/02/28]; (22): 282-307. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323359559000222>
13. Yuan J, Xiao C, Lu H, Yu H, Hong H, Guo C et al. Effects of various treatment approaches for treatment efficacy for late stage breast cancer and expression level of TIMP-1 and MMP-9. Cancer Biomarkers [Internet]. 2018 [citado 2021/02/25]; 23(1): 1-7. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/cancer-biomarkers/cbm170901>
14. Smith J, Buyse M, Rastogi P, Geyer C, Jacobs S, Patocskai E, et al. Epirubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel With Trastuzumab and Bevacizumab as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer or as Adjuvant Therapy for HER2-Positive Pathologic Stage III Breast Cancer: A Phase II Trial of the NSABP Foundation Research Group, FB-5. Clin Breast Cancer [Internet]. 2017 [citado 2021/02/28]; 17(1): 48-54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526820916302014>
15. Khosravi Shahi P, Cabezón Gutiérrez L, Custodio Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. Asia Pac J Clin Oncol [Internet]. 2018 [citado 2021/02/28]; 14(1): 32-39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.12748>
16. Halil Yildirim I, Ahmed Azzawri A, Duran T. Thymoquinone induces apoptosis via targeting the Bax/BAD and Bcl-2 pathway in breast cancer cells. Dicle Tip Dergisi/Dicle Med [Internet]. 2019 [citado 2021/02/25]; 46(3): 411-417. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/808246>
17. Allahverdiyev AM, Parlar E, Dinparvar S, Bagirova M, Sefik Abamor S. Current aspects in treatment of breast cancer based of nanodrug delivery systems and future prospects. Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology [Internet]. 2018 [citado 2021/02/28]; 46(3): S755-S762. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2018.1511573>
18. Qin J, Yan L, Zhang J, Zhang W. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: a systematic review. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research [Internet]. 2019 [citado 2021/02/28]; 38(195): 1-16. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-019-1206-z>
19. Adhami M, Akbar Haghdoost A, Malekpour Afshar R. Candidate miRNA in human breast cancer biomarkers: a systematic review. Breast Cancer [Internet]. 2018 [citado 2021/03/02]; 25: 198-205. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-017-0814-8>
20. Papadimitriou M, Mountzios G, Papadimitriou C. The role of PARP inhibition in triple-negative breast cancer: Unraveling the wide spectrum on syntetic lethality. Cancer treatment reviews [Internet]. 2018 [citado 2021/03/02]; 67: 37-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305737218300549>

21. Márquez Fernández ME, Camargo M. Therapeutic potential of omega fatty acids in breast cancer. *Vitae* [Internet]. 2019 [citado 2021/02/26]; 2(1): 23-43. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-40042019000100023&script=sci\\_arttext&tIng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-40042019000100023&script=sci_arttext&tIng=en)
22. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 2021/02/28]; 11(7): 1514. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1514>
23. León Barrios Y, Céspedes Quevedo M, Vinent Céspedes A. Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. *Medisan* [Internet]. 2017 [citado 2021/03/01]; 21(11): 3163-3171. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2017/mds1711d.pdf>
24. Soriano García J, Batista Albuérne N, Lima Pérez M, González González J, Gutiérrez Rojas A, Luaces Álvarez P. Evaluación del uso de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso. *Rev Cubana de Medicina* [Internet]. 2010 [citado 2021/03/01]; 49(1): 33-64. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v49n1/med04110.pdf>
25. Portelles Cruz A, Rodríguez Alberteris Y, Fernández Sarabia P, Sanz Pupo N, Oller Pousada J. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, localmente avanzado. *Rev CCM* [Internet]. 2013 [citado 2021/03/01]; 17(4): 433-442. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17n4/ccm03413.pdf>
26. Soriano García J, Lima Pérez M, Batista Albuérne N, González González J, Manuel Pangui S. Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico. *Revista Cubana de Medicina* [Internet]. 2009 [citado 2021/03/02]; 48(2): 1-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v48n2/med03209.pdf>
27. Parvizpour S, Razmara J, Pourseif M, Omidi Y. In silico design of a triple-negative breast cancer vaccine by targeting cancer testis antigens. *BioImpacts* [Internet]. 2019 [citado 2021/03/02]; 9(1): 45-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378095>
28. Speck Planche A, Cordeiro N. Fragment-based in silico modeling of multi-target inhibitors against breast cancer-related proteins. *Molecular Diversity* [Internet]. 2017 [citado 2021/03/04]; 21: 511-523. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-017-9731-1>
29. Sinha S, Patel S, Athar M, Vora J, Chhabria MT, Jha PC, Shrivastava N. Structure-based identification of novel sirtuin inhibitors against triple negative breast cancer: An in silico and in vitro study. *Rev Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019 [citado 2021/02/25]; 140: 454-468. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019343594>
30. Suryani Y, Opik T, Siti R, Ida K, Epa P. In silico analysis of formononetin compound as a breast anti cancer. *Rev Latinoamérica de Hipertensión* [Internet]. 2018 [citado 2021/02/26]; 13(6): 579-583. Disponible en: <http://digilib.uinsgd.ac.id/id/eprint/31047>