

Mecanismos moleculares de la farmacorresistencia en el cáncer de mama y posibles estrategias para superar la resistencia: una revisión de la literatura

Molecular mechanisms of drug resistance in breast cancer and potential strategies for overcoming resistance: A literature review

*Correspondencia:

naliee.p@rsu.ac.th

Departamento de Farmacología,
Facultad de Farmacia, Universidad
de Rangsit, Pathum Thani, Tailandia,
12000

Conflicto de intereses: Los
autores declaran no tener
conflictos de intereses.

Recibido: Diciembre 20, 2022

Aceptado: Febrero 15, 2023

Publicado: Abril 3, 2023

Editor: Dra. Lorena Sandoya.

Membrete bibliográfico:

Pradubayat N, Laoharungchaiyot J. Mecanismos moleculares de la farmacorresistencia en el cáncer de mama y posibles estrategias para superar la resistencia: una revisión de la literatura. Revista Oncología (Ecuador) 2023;33(1):1-17.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/666>

**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL
CÁNCER-ECUADOR**

Copyright 2023, Nalinee Pradubayat & Jutatip Laoharungchaiyot. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Nalinee Pradubayat 1* , Jutatip Laoharungchaiyot 2

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Rangsit, Pathum Thani, Tailandia.

2. División Nacional de Políticas de Drogas, Administración de Drogas y Alimentos de Tailandia, Ministerio de Salud Pública, Nonthaburi, Tailandia.

Resumen

El cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en el mundo, y la resistencia a los medicamentos es una de las barreras más importantes para el éxito de la terapia de la enfermedad. Es fundamental tener una comprensión sólida de los procesos moleculares que impulsan la resistencia al tratamiento en el cáncer de mama para diseñar terapias dirigidas con el potencial de superar esta resistencia. Estos mecanismos son complejos y multifacéticos e incluyen la activación de vías de señalización que promueven la supervivencia y proliferación celular, la regulación positiva de las bombas de salida de fármacos, la aparición de células madre cancerosas y cambios genéticos y epigenéticos. Esta revisión de la literatura brinda una descripción general de estos mecanismos y analiza las posibles estrategias para superar la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama, incluido el uso de terapias dirigidas que se dirigen específicamente a las vías y los mecanismos involucrados en la resistencia a los medicamentos. La revisión también destaca la necesidad de más investigación para identificar estrategias efectivas para superar la resistencia a los medicamentos y mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Palabras claves:

DeCS: Neoplasias de la Mama, Mecanismos Moleculares de Acción Farmacológica, Transducción de Señal, Células Madre Neoplásicas, alteraciones genéticas, Enfermedades Genéticas Congénitas.

DOI: 10.33821/666

Abstract

Breast cancer is the most common cause of death from cancer in the world, and drug resistance is one of the most significant barriers to successful therapy for the disease. It is critical to have a solid understanding of the molecular processes driving treatment resistance in breast cancer to design targeted therapies with the potential to overcome this resistance. These complex and multifaceted mechanisms include the activation of signaling pathways that promote cell survival and proliferation, the upregulation of drug efflux pumps, the emergence of cancer stem cells, and genetic and epigenetic changes. This literature review provides an overview of these mechanisms. It discusses potential strategies for overcoming drug resistance in breast cancer, including targeted therapies that specifically target the pathways and mechanisms involved in drug resistance. The review also highlights the need for further research to identify effective strategies for overcoming drug resistance and improving treatment outcomes in breast cancer patients.

Keywords:

MESH: Breast Neoplasms; Molecular Mechanisms of Pharmacological Action; Signal Transduction; Neoplastic Stem Cells; Genetic Diseases, Inborn.

DOI: 10.33821/666

Introducción

La resistencia a los medicamentos es un obstáculo importante para el tratamiento eficaz del cáncer de mama, la muerte por cáncer más frecuente en todo el mundo [1]. El desarrollo de terapias dirigidas para superar la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama requiere una comprensión profunda de los procesos moleculares detrás de este fenómeno. La activación de vías de señalización que aumentan la supervivencia y proliferación celular es un mecanismo de resistencia al tratamiento en el cáncer de mama [1]. Se ha demostrado, por ejemplo, que la resistencia a la quimioterapia y a los tratamientos dirigidos en el cáncer de mama a menudo está relacionada con la activación de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [2]. La vía PI3K/Akt/mTOR, la vía MAPK y el sistema Wnt/beta-catenina son otras vías de señalización implicadas en la resistencia al tratamiento en el cáncer de mama [3]. La regulación al alza de las bombas de salida de fármacos es el segundo mecanismo de resistencia a los fármacos que reduce la concentración intracelular de medicamentos quimioterapéuticos y, por lo tanto, su eficacia [1]. Dos conocidas bombas de eflujo de fármacos que suelen sobreexpresarse en las células de cáncer de mama y contribuyen a la resistencia a los fármacos son la glicoproteína P (P-gp) y la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) [1, 4]. La aparición de células madre cancerosas (CSC) también se ha relacionado con la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama [5]. Las CSC son una pequeña población de células cancerosas que tienen propiedades similares a las de las células madre, incluida la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en varios tipos de células [5]. Se cree que las CSC son resistentes a la quimioterapia y las terapias dirigidas, y pueden contribuir a la recurrencia del cáncer de mama después del tratamiento [5]. Además, las alteraciones genéticas y los cambios epigenéticos se han implicado en la resistencia a los fármacos del cáncer de mama. Por ejemplo, las mutaciones en TP53 y BRCA1/2 se han relacionado

con la quimioterapia y la resistencia al tratamiento dirigido en el cáncer de mama [6]. Al controlar la expresión de los genes implicados en el metabolismo y la resistencia a los fármacos, las alteraciones epigenéticas, incluida la metilación del ADN y la modificación de las histonas, pueden contribuir a la resistencia a los fármacos [6, 7].

En general, los mecanismos moleculares de la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama son complejos y multifacéticos, y se necesita más investigación para identificar estrategias efectivas para superar esta resistencia [1]. Las terapias dirigidas que se dirigen específicamente a las vías y mecanismos involucrados en la resistencia a los medicamentos pueden ser prometedoras para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de mama [8]. El objetivo de esta revisión de la literatura es proporcionar una descripción general de los mecanismos moleculares de la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama y discutir las posibles estrategias para superar esta resistencia. La revisión destaca las diversas vías y mecanismos que contribuyen a la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama, incluida la activación de las vías de señalización, la regulación positiva de las bombas de salida de medicamentos, la aparición de células madre cancerosas y los cambios genéticos y epigenéticos. La revisión también analiza la necesidad de realizar más investigaciones para identificar estrategias efectivas para superar la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama y el potencial de las terapias dirigidas para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Subtipos de cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, lo que significa que se caracteriza por una amplia gama de características moleculares y clínicas. Para comprender mejor la biología subyacente del cáncer de mama y desarrollar terapias dirigidas, los investigadores clasificaron el cáncer de mama en varios subtipos moleculares según la expresión de proteínas específicas y características genéticas. Aquí hay una breve descripción de los principales subtipos moleculares de cáncer de mama:

1. Subtipo luminal A: El subtipo luminal A se caracteriza por la expresión de receptores de estrógeno y progesterona (ER+/PR+) y la ausencia del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (Tabla 1). Este subtipo suele ser de crecimiento lento y, a menudo, se trata con terapia hormonal [9, 10].
2. Subtipo luminal B: El subtipo luminal B también se caracteriza por la expresión de ER+/PR+ pero se distingue del subtipo luminal A por la presencia de sobreexpresión o amplificación génica de HER2 [11] (Tabla 1). Este subtipo suele ser más agresivo que el subtipo luminal A y puede tratarse con terapia hormonal, quimioterapia y/o terapias dirigidas [9, 10].
3. Subtipo HER2 positivo: El subtipo HER2 positivo se caracteriza por la sobreexpresión o amplificación del gen HER2 [11] (Tabla 1). Este subtipo suele ser más agresivo que los subtipos luminales y puede tratarse con terapias dirigidas que inhiben HER2, como trastuzumab y pertuzumab, así como con quimioterapia [13].
4. Subtipo triple negativo: el subtipo triple negativo se caracteriza por la ausencia de expresión de ER, PR y HER2 [14] (Tabla 1). Este subtipo suele ser más agresivo que los otros subtipos y es más difícil de tratar porque no responde a la terapia hormonal ni a las terapias dirigidas [15]. La quimioterapia suele ser la principal opción de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo [15].

5. Subtipo de tipo basal: el subtipo de tipo basal se caracteriza por la expresión de ciertas citoqueratinas y la ausencia de expresión de ER, PR y HER2 [10] (Tabla 1) . Este subtipo suele ser más agresivo que los otros subtipos y, a menudo, se trata con quimioterapia [11]. Es importante tener en cuenta que los subtipos de cáncer de mama no son mutuamente excluyentes, y muchos cánceres de mama exhiben características de múltiples subtipos [16]. Comprender el subtipo molecular del cáncer de mama puede ayudar a informar las decisiones de tratamiento y predecir los resultados de los pacientes.

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su expresión proteica

BC subtypes	ER	PR	HER-2	Others
Luminal A	+	+	-	Low level of protein Ki-67
Luminal B	+	+	+/-	High level of Ki-67
Triple negative/basal-like	-	-	-	overexpress P-cadherin, EGFR
Her-2 enriched	-	-	+	

Tratamiento para el cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama puede implicar una combinación de quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia [8, 17]. La quimioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos para matar las células cancerosas [17]. Puede usarse solo o en combinación con otros tratamientos, como cirugía o radioterapia [8, 17]. Las terapias dirigidas son un tipo de tratamiento contra el cáncer que se enfoca específicamente en las anomalías moleculares que impulsan el crecimiento y la progresión del cáncer [17]. Se han desarrollado para dirigirse a vías de señalización específicas, receptores, enzimas y otros objetivos moleculares que a menudo se sobreexpresan o mutan en las células cancerosas [17]. El tratamiento dirigido puede emplearse independientemente de la quimioterapia o además de ella [17]. La inmunoterapia es un método para tratar el cáncer que funciona estimulando el sistema inmunitario para que ataque la enfermedad. Puede usarse solo o en combinación con quimioterapia o terapia dirigida [17].

Los planes de tratamiento del cáncer de mama varían de un caso a otro en función de factores que incluyen la salud general y las preferencias personales de la paciente, así como el tipo y la etapa de la enfermedad [17]. Es importante que los pacientes analicen sus opciones de tratamiento con su equipo de atención médica y consideren sus necesidades y preferencias individuales al tomar decisiones de tratamiento [18].

Los medicamentos de quimioterapia utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen antraciclinas como doxorubicina y epirubicina, taxanos como paclitaxel y docetaxel, ciclo-

fosfamida, capecitabina y metotrexato [17]. Las terapias dirigidas utilizadas para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab, que se dirige a HER2; lapatinib, que se dirige a HER2 y EGFR; pertuzumab, que se dirige a HER2; y palbociclib, que se dirige a CDK4 y CDK6 [13, 20]. Las inmunoterapias utilizadas para tratar el cáncer de mama incluyen pembrolizumab, que se dirige a PD-L1, y nivolumab, que se dirige a PD-1 [8, 21]. Es importante tener en cuenta que no todas las pacientes con cáncer de mama responderán a estas terapias, y el enfoque de tratamiento específico dependerá del tipo y la etapa del cáncer, así como de la salud general y las preferencias de tratamiento de la paciente [22]. Las decisiones de tratamiento generalmente las toma un equipo de profesionales de la salud, que incluye un oncólogo médico, un oncólogo quirúrgico y un oncólogo radioterapeuta, quienes considerarán las características específicas del cáncer del paciente y los beneficios y riesgos potenciales de cada opción de tratamiento [16, 23]. Es importante que los pacientes analicen sus opciones de tratamiento con su equipo de atención médica y consideren sus necesidades y preferencias individuales al tomar decisiones de tratamiento [16].

Mecanismos moleculares de la farmacorresistencia en el cáncer de mama

Vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

La vía EGFR es activada por ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y está implicada en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular [2]. La sobreexpresión o activación de la vía EGFR se ha relacionado con la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama. Se han desarrollado varias terapias dirigidas que inhiben la vía EGFR, como los anticuerpos monoclonales (p. ej., trastuzumab) y los inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., lapatinib), para tratar el cáncer de mama, pero la resistencia a estas terapias es un problema común [19].

Vía PI3K/Akt/mTOR

La vía PI3K/Akt/mTOR es activada por factores de crecimiento y hormonas, y desempeña un papel clave en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular [24]. La activación de esta vía se ha asociado con la resistencia a la quimioterapia y las terapias dirigidas en el cáncer de mama [24]. Los inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR, como los inhibidores de PI3K y los inhibidores de mTOR, se están desarrollando como terapias potenciales para el cáncer de mama, pero la resistencia a estos agentes es un desafío importante [25].

vía MAPK

La vía MAPK es activada por factores de crecimiento, hormonas y señales de estrés, y desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular [26]. La activación de esta vía se ha relacionado con la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama. Se están desarrollando varias terapias dirigidas que inhiben la vía MAPK (p. ej., inhibidores de MEK) para tratar el cáncer de mama [26].

Vía Wnt/beta-catenina

La vía Wnt/beta-catenina es activada por la familia de proteínas Wnt y desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular [27, 28]. La desregulación de esta vía se ha relacionado con la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama, y atacar la vía Wnt/beta-catenina con inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales es una estrategia potencial para superar esta resistencia [29]. El tamoxifeno es un fármaco de terapia endocrina común para el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo. Sin embargo, la resistencia al tamoxifeno puede reducir su eficacia. En un estudio sobre células de cáncer de mama, los investigadores encontraron que la expresión de la proteína CXXC4 era menor en las células resistentes al tamoxifeno en comparación con las células no resistentes [30]. También encontraron que silenciar el gen CXXC4 en las células cancerosas aumentaba su sensibilidad al tamoxifeno e inhibía la vía de señalización de Wnt/ β -catenina, mientras que la sobreexpresión de CXXC4 tenía el efecto contrario [30]. También se demostró que el inhibidor de molécula pequeña XAV939 suprime la señalización de Wnt y aumenta la sensibilidad al tamoxifeno en las células resistentes [30]. Estos resultados sugieren que dirigirse a la vía Wnt puede ser una estrategia potencial para superar la resistencia al tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama [30]. Además, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un tipo de cáncer de mama que no tiene receptores de estrógeno o progesterona y no produce en exceso la proteína HER2 [29]. El TNBC tiende a tener características más agresivas que otros tipos de cáncer de mama y está asociado con altas tasas de recurrencia [29]. Los investigadores están trabajando para identificar biomarcadores y comprender las vías de señalización que pueden ser el objetivo del tratamiento de TNBC [29, 31, 32]. Se ha demostrado que la vía de señalización Wnt/beta-catenina está involucrada en el desarrollo de TNBC y la resistencia a las terapias contra el cáncer. La inhibición de esta vía, ya sea sola o en combinación con quimioterapia o terapia dirigida, puede ser una estrategia prometedora para tratar el TNBC [29]. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente el papel de la señalización Wnt en TNBC y desarrollar terapias combinadas seguras y efectivas.

Glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

P-gp y BCRP son bombas de salida de fármacos que se sobreexpresan en muchas células de cáncer de mama y contribuyen a la resistencia a los fármacos [33]. Los inhibidores de P-gp y BCRP, como verapamilo y elacridar, se están explorando como terapias potenciales para el cáncer de mama, pero la resistencia a estos agentes es un desafío importante [1].

Células madre cancerosas (CSC)

Las CSC son una pequeña población de células cancerosas que tienen propiedades similares a las de las células madre y se cree que son resistentes a la quimioterapia y las terapias dirigidas [34]. Las CSC pueden contribuir a la recurrencia del cáncer de mama después del tratamiento, y tratar las CSC con terapias específicas es una estrategia prometedora para superar la resistencia a los medicamentos [35, 36].

Alteraciones genéticas y cambios epigenéticos

Las mutaciones genéticas, como TP53 y BRCA1/2, y los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de histonas, se han relacionado con la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama [6, 37]. Identificar y enfocarse en los cambios genéticos

y epigenéticos que contribuyen a la resistencia a los medicamentos es un enfoque prometededor para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de mama [38]. La resistencia a los medicamentos del cáncer de mama es un obstáculo importante para un tratamiento eficaz, y la comprensión de los mecanismos subyacentes a la resistencia a los medicamentos es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas que puedan superar esta resistencia [37].

Resistencia a terapias dirigidas en cáncer de mama

Las terapias dirigidas son un tipo de tratamiento contra el cáncer que está diseñado para atacar específicamente las anomalías moleculares que impulsan el crecimiento y la progresión del cáncer [19]. Se ha demostrado que estas terapias son efectivas en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama, pero la resistencia a estas terapias es un problema común [22]. Existen varios mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas en el cáncer de mama, incluida la activación de vías de señalización alternativas, la regulación positiva de las bombas de salida de fármacos, la aparición de células madre cancerosas y cambios genéticos y epigenéticos [39]. Las estrategias que se están investigando para superar la resistencia a las terapias dirigidas en el cáncer de mama incluyen terapias combinadas, el desarrollo de terapias dirigidas que inhiban vías de señalización alternativas y la identificación de biomarcadores que puedan predecir la respuesta del paciente a las terapias dirigidas [8].

Hay varias terapias dirigidas que se han asociado con la resistencia al cáncer de mama.

1. Trastuzumab: Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que se sobreexpresa en aproximadamente el 20 % de los cánceres de mama [40]. Se ha demostrado que trastuzumab es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, pero la resistencia a esta terapia es un problema común [19]. Los mecanismos de resistencia a trastuzumab incluyen la activación de vías de señalización alternativas, como la vía PI3K/Akt/mTOR, y la regulación al alza de las bombas de salida de fármacos, como la glicoproteína P (P-gp) [41].

2. Lapatinib: Lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que se dirige a las vías HER2 y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [41]. Ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, que ha progresado después del tratamiento con trastuzumab, pero la resistencia al lapatinib también es un problema común [40]. Los mecanismos de resistencia a lapatinib incluyen la activación de vías de señalización alternativas, como la vía MAPK, y la aparición de células madre cancerosas [41].

3. Palbociclib: Palbociclib es un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) que se dirige a las vías CDK4 y CDK6, que están involucradas en la regulación del ciclo celular [20]. Ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal (HR) positivo y HER2 negativo, pero la resistencia al palbociclib es un problema común [42]. Los mecanismos de resistencia a palbociclib incluyen la activación de vías de señalización alternativas, como la vía PI3K/Akt/mTOR, y la regulación positiva de las bombas de salida de fármacos, como BCRP [3, 20].

En general, los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas en el cáncer de mama son complejos y multifacéticos, y se necesita más investigación para identificar estrategias eficaces para superar esta resistencia. Las estrategias bajo investigación incluyen el uso de terapias combinadas que se dirigen a múltiples vías y mecanismos, el desarrollo de terapias dirigidas que inhiben las vías de señalización alternativas y la identificación de biomarcadores que pueden predecir la respuesta del paciente a las terapias dirigidas.

microARN (miARN) en el cáncer de mama

Un área de investigación que ha ganado una atención significativa en los últimos años es la interacción entre los microARN (miARN) y el microambiente tumoral en el desarrollo de la resistencia a los medicamentos contra el cáncer de mama [43]. Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión génica al unirse a la región no traducida (UTR) 3' del ARNm e inhibir su traducción [31]. Algunos miARN están involucrados en varios procesos celulares, incluida la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la angiogénesis, y se han implicado en el desarrollo de resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama [36].

Los estudios han demostrado que los niveles de expresión de ciertos miARN están alterados en los tejidos con cáncer de mama en comparación con los tejidos mamarios normales y que estos miARN pueden tener efectos tanto oncogénicos (promotores de tumores) como supresores de tumores [43]. Por ejemplo, se ha descubierto que algunos miARN regulan a la baja la expresión del receptor de estrógeno (ER), que está involucrado en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama [43]. Por otro lado, se ha demostrado que otros miRNA, como miRNA-27a, actúan como factores oncogénicos y aumentan la expresión de ER, lo que podría exacerbar la progresión del cáncer [43]. Los miARN también pueden ser útiles para predecir el riesgo de recidiva tumoral y la tasa de supervivencia de pacientes con cáncer de mama, así como para comprender la base molecular de los diferentes subtipos de cáncer de mama [43]. Estudios recientes han demostrado que los miARN pueden modular el microambiente tumoral e influir en la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama [43]. Un estudio informó que se había demostrado que miR-210 promueve la angiogénesis y estimula la proliferación de CSC, lo que lleva a la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama [31]. Se ha demostrado que otros miARN, como miR-9, miR-124 y miR-214, inhiben la angiogénesis y suprimen la proliferación de CSC, lo que conduce a una mayor sensibilidad a la quimioterapia y las terapias dirigidas [43]. Se necesita más investigación para comprender completamente las funciones de los miARN en el cáncer de mama y cómo se pueden aprovechar con fines diagnósticos y terapéuticos.

Nuevos conocimientos sobre la terapia basada en CRISPR/Cas9 para el cáncer de mama

CRISPR/Cas9 es una herramienta de edición del genoma que permite a los investigadores realizar cambios precisos en el ADN de las células vivas [44]. Funciona mediante el uso de una pequeña molécula de ARN llamada gRNA para guiar una enzima llamada Cas9 a una ubicación específica en el genoma, donde puede cortar el ADN en esa ubicación [45]. Esto permite a los investigadores eliminar o modificar genes específicos para estudiar su función o corregir mutaciones genéticas que causan enfermedades [44]. El sistema CRISPR/Cas9 ha sido ampliamente utilizado en una variedad de aplicaciones en los últimos 20 años y se ha convertido en una poderosa herramienta en el campo de la investigación del cáncer [44]. El desarrollo del cáncer de mama está influenciado por una interacción compleja de mutaciones genéticas, redes reguladoras transcripcionales y vías de señalización que regulan el crecimiento y la supervivencia de las células mamarias [46]. Las mutaciones en ciertos genes, como BRCA1/2, PTEN, TP53, mTOR, TERT, AKT y PI3K, se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama [46]. Estos genes juegan un papel importante en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular, y su desregulación puede contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad [46].

Para comprender mejor los mecanismos subyacentes del cáncer de mama e identificar objetivos terapéuticos potenciales, los investigadores utilizan herramientas y técnicas genéticas avanzadas, como el sistema CRISPR/Cas9, para construir redes reguladoras transcripcionales que rigen el desarrollo y la progresión de la enfermedad [38]. El sistema CRISPR/Cas9 permite a los investigadores eliminar o modificar genes específicos para estudiar su función y comprender su papel en el desarrollo del cáncer de mama [38]. El sistema CRISPR/Cas9 se ha utilizado para generar modelos animales y líneas celulares transgénicas específicas para el cáncer de mama, que pueden utilizarse para descifrar el papel y las interacciones de diferentes genes en el desarrollo del cáncer de mama y para identificar posibles dianas terapéuticas. Además, el sistema CRISPR/Cas9 tiene potencial para ser utilizado en el desarrollo de herramientas de diagnóstico temprano y tratamientos para el cáncer de mama [47].

La resistencia a los medicamentos es un desafío importante en el tratamiento del cáncer, incluido el cáncer de mama [44]. Una forma de abordar este problema es combinar diferentes fármacos con diferentes dianas para minimizar la farmacoresistencia adquirida [44]. Las interacciones farmacológicas que involucran muchos modos de acción son notoriamente complejas [44]. El aumento de la especificidad de los medicamentos contra el cáncer es otra opción para enfrentar el problema de la farmacoresistencia, particularmente en caso de multirresistencia (MDR) [44]. Además, las terapias actuales contra el cáncer pueden reutilizarse si los factores de resistencia se bloquean o revierten. Los métodos tradicionales para estudiar oncogenes y genes resistentes a los fármacos, como los enfoques de pérdida de función (p. ej., interferencia de ARN) y enfoques de ganancia de función (sobrexpresión basada en ADNc), han desempeñado un papel importante en la investigación del cáncer, pero tienen limitaciones [38, 47]. Por ejemplo, los sistemas de expresión basados en ADNc pueden producir niveles suprafisiológicos de expresión génica, lo que lleva a efectos de artefactos, y la desactivación de un gen por la interferencia del ARN suele ser incompleta. La ingeniería del genoma en modelos animales ha sido técnicamente desafiante y ha requerido mucho tiempo [47].

El sistema CRISPR/Cas9 es una herramienta eficaz y rápida para editar genes específicos dentro de un organismo. Se ha realizado una edición exitosa de genes en líneas celulares

reconocidas y xenoinjertos derivados de pacientes para crear mutaciones indel, alteraciones y reordenamientos cromosómicos en un amplio espectro de células cancerosas [47]. La edición del genoma con herramientas como CRISPR/Cas9 ha simplificado la creación de mutaciones en células somáticas o germinales [47]. Cuando las células dejan de dividirse y entran en una fase de reposo, esto se denomina detención del ciclo celular [47]. Específicamente, las células dejaron de dividirse en la fase G2/M del ciclo celular [44]. La evidencia también muestra que las células MCF-7, un tipo específico de célula de cáncer de mama, pueden desarrollar tumores en la glándula mamaria e iniciar el proceso de angiogénesis, en el que se producen nuevos vasos sanguíneos, incluso cuando no han sido transfectados [45]. Por el contrario, los tumores se mantuvieron relativamente contenidos cuando se usaron células transfectadas, y la invasión e infiltración tumoral se redujeron significativamente. Estos datos muestran que la eliminación de CDK4 y la activación de CDH1 pueden tener un efecto supresor sobre la proliferación y propagación de las células de cáncer de mama [45]. Un estudio usó CRISPR/Cas9 para regular a la baja el gen MYC, que a menudo se sobreexpresa en los cánceres de mama de alto grado y es un objetivo potencial para la terapia contra el cáncer [38]. Otro estudio usó CRISPR/Cas9 para crear knockouts de CXCR7 y CXCR4 en células de cáncer de mama, ya que la mayor expresión de estos genes se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a la metástasis y un mal pronóstico en el cáncer de mama triple negativo [48]. La interferencia CRISPR (CRISPRi) y la activación CRISPR (CRISPRa) son otros enfoques que utilizan CRISPR/Cas9 para reprimir o activar genes, respectivamente, y se han utilizado en el tratamiento del cáncer de mama [44]. CRISPR/Cas9 también se ha utilizado para atacar la quinasa del ciclo celular MASTL y el gen supresor de tumores TP53 en células de cáncer de mama [44, 49]. Además, CRISPR/Cas9 se ha utilizado para modificar regiones de microARN y ARN no codificante, así como para desmetilar promotores e inhibir las ADN metiltransferasas en células de cáncer de mama [45].

En general, el uso del sistema CRISPR/Cas9 en la investigación del cáncer de mama tiene el potencial de proporcionar información importante sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad y de identificar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama. Se necesita más investigación para comprender completamente el potencial del sistema CRISPR/Cas9 en el tratamiento del cáncer de mama y para determinar las formas más efectivas de utilizar esta tecnología en beneficio de los pacientes.

Conclusión y dirección futura para la investigación del cáncer de mama

Hay varias áreas de investigación que pueden ser relevantes para el manejo terapéutico futuro del cáncer de mama. Estos incluyen la identificación de biomarcadores que pueden predecir la respuesta del paciente a las terapias dirigidas, el desarrollo de terapias combinadas que se dirigen a múltiples vías y mecanismos, la investigación del papel del microambiente tumoral en la resistencia a los medicamentos y la progresión del cáncer, el desarrollo de enfoques de medicina personalizados que tienen en cuenta las características individuales de un cáncer del paciente, e investigando el potencial de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de mama. El desarrollo de biomarcadores que puedan predecir con precisión qué pacientes es

probable que respondan a terapias dirigidas específicas podría ayudar a optimizar las decisiones de tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes. Las terapias combinadas pueden ser más efectivas para superar la resistencia a las terapias dirigidas y mejorar los resultados del tratamiento en el cáncer de mama. La investigación sobre el microambiente tumoral, que consiste en las células, la matriz extracelular y los factores solubles presentes en el tumor, puede brindar información sobre nuevos objetivos terapéuticos y estrategias para superar la resistencia a los medicamentos en el cáncer de mama. Los enfoques de medicina personalizada que consideran las anomalías moleculares específicas del cáncer de un paciente pueden ser más efectivos para atacar las vías y los mecanismos que impulsan el crecimiento y la progresión del cáncer. La inmunoterapia, que activa el sistema inmunológico del cuerpo para atacar las células cancerosas, ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de varios tipos de cáncer y puede tener potencial para el tratamiento del cáncer de mama.

Se han señalado varios biomarcadores como vías prometedoras para la investigación adicional sobre la prevención y el tratamiento del carcinoma de mama. Entre estos se encuentra PIK3CA, que codifica la subunidad alfa p110 de la enzima PI3K y se ha asociado con la resistencia a la terapia dirigida en el cáncer de mama debido a su participación en la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR. La sobreexpresión de la proteína HER2, codificada por el gen ERBB2 (también conocido como HER2), se observa en alrededor del 20 % de los tumores de mama. La resistencia al trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a HER2, es un problema frecuente a pesar de su estatus como terapia principal para el cáncer de mama HER2 positivo. Las proteínas de reparación del ADN están codificadas por los genes BRCA1 y BRCA2, y las mutaciones en estos genes están relacionadas con un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario y resistencia a la quimioterapia y a los tratamientos dirigidos en el cáncer de mama. La sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp) de la bomba de salida del fármaco está relacionada con la resistencia a la quimioterapia y los tratamientos dirigidos en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. Las características de las células madre cancerosas y la resistencia a la quimioterapia y los tratamientos dirigidos en el cáncer de mama se han relacionado con la proteína de superficie celular CD44. Además, la investigación en curso sobre las herramientas de edición de genes CRISPR/Cas9 se ha mostrado prometedora en el tratamiento del cáncer de mama, en particular el cáncer de mama triple negativo (TNBC). Se puede utilizar para regular a la baja oncogenes como MYC y para activar genes supresores de tumores como PTEN. CRISPR/Cas9 también se puede usar para eliminar o eliminar conjuntamente CXCR7 y CXCR4, dos receptores que se han relacionado con el desarrollo de TNBC. Otros objetivos potenciales para CRISPR/Cas9 en el tratamiento del cáncer de mama incluyen MASTL, que regula la proteína fosfatasa 2A (PP2A) y se ha relacionado con la progresión del cáncer, y miARN como miR-23b y miR-27b, que tienen potencial oncogénico. CRISPR/Cas9 también se ha utilizado para atacar los genes CDK11 y CDH1, lo que da como resultado la detención del ciclo celular y un aumento de la apoptosis tardía. Si bien CRISPR/Cas9 se ha mostrado prometedor en el tratamiento del cáncer de mama, se necesita más investigación para comprender completamente su potencial y abordar cualquier posible limitación o desafío.

Se necesita más investigación para determinar el potencial de estos y otros biomarcadores como marcadores predictivos de la respuesta a las terapias contra el cáncer de mama. En general, la investigación continua sobre los mecanismos moleculares del cáncer

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

de mama y el desarrollo de terapias dirigidas y terapias combinadas pueden mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de mama en el futuro.

Abreviaturas

miARN: micro ARN.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Farmacia, Universidad de Rangsit, Tailandia, y a la División Nacional de Políticas de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos de Tailandia, Ministerio de Salud Pública, Nonthaburi, Tailandia, por las bases de datos y las instalaciones de apoyo.

Contribuciones de los autores

Nalinee Pradubyat: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Jutatip Laoharungchaiyot: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Esta investigación fue financiada por la Universidad de Rangsit, Tailandia.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios de revisión.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Ji X, Lu Y, Tian H, Meng X, Wei M, Cho WC. Chemoresistance mechanisms of breast cancer and their countermeasures. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;114:108800. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108800> PMid:30921705
2. Liang Y, Zhang T, Zhang J. Natural tyrosine kinase inhibitors acting on the epidermal growth factor receptor: Their relevance for cancer therapy. *Pharmacological Research*. 2020;161:105164. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105164> PMid: 32846211
3. Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast cancer*. 2018;25(4):392-401. <https://doi.org/10.1007/s12282-017-0812-x> PMid: 29086897
4. Deng F, Ghemtio L, Grazhdankin E, Wipf P, Xhaard H, Kidron H. Binding site interactions of modulators of breast cancer resistance protein, multidrug resistance-associated protein 2, and P-glycoprotein activity. *Molecular pharmaceutics*. 2020;17(7):2398-410. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00155> PMid:32496785 PMCID: PMC7497665
5. Zhou H-M, Zhang J-G, Zhang X, Li Q. Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: Mechanism, signaling, and prospective agents. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):1-17. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00430-1> PMid: 33589595 PMCID:PMC7884707
6. Lazzari G, Buono G, Zannino B, Silvano G. Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy in BRCA1/2, TP53, ATM Genes Mutations: Are There Solved Issues? *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021;13:299. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S306075> PMid: 34012291 PMCID: PMC8126701
7. Imyanitov E, Sokolenko A. Mechanisms of acquired resistance of BRCA1/2-driven tumors to platinum compounds and PARP inhibitors. *World Journal of Clinical Oncology*. 2021;12(7):544. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i7.544> PMid: 34367927 PMCID: PMC8317650
8. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):e175-e86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30026-9) PMid: 30842061
9. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv*. 2014;465(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1593-7> PMid: 24878755
10. Couture HD, Williams LA, Geradts J, Nyante SJ, Butler EN, Marron JS, et al. Image analysis with deep learning to predict breast cancer grade, ER status, histologic subtype, and intrinsic subtype. *NPJ breast cancer*. 2018;4(1):1-8.

<https://doi.org/10.1038/s41523-018-0079-1>

PMid: 30182055 PMCID: PMC6120869

11. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery*. 2020;49:44-8.

<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.021>

PMid: 31890196 PMCID: PMC6926136

12. Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Mazzotta M, Venuti A, Maugeri-Saccà M, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):1-26.

<https://doi.org/10.1186/s13045-019-0798-2>

PMid: 31665051 PMCID: PMC6820969

13. Oh D-Y, Bang Y-J. HER2-targeted therapies-a role beyond breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2020;17(1):33-48.

<https://doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>

PMid: 31548601

14. Oualla K, Kassem L, Nouiakh L, Amaadour L, Benbrahim Z, Arifi S, et al. Immunotherapeutic Approaches in Triple-Negative Breast Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:8209173.

<https://doi.org/10.1155/2020/8209173>

PMid: 33204535 PMCID: PMC7661147

15. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer discovery*. 2019;9(2):176-98.

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1177>

PMid:30679171 PMCID:PMC6387871

16. Tsang J, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2020;27(1):27-35.

<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>

PMid: 31045583

17. Hassan MSU, Ansari J, Spooner D, Hussain SA. Chemotherapy for breast cancer. *Oncology reports*. 2010;24(5):1121-31.

<https://doi.org/10.3892/or.00000963>

18. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-505.

<https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>

PMid: 33507815 PMCID: PMC8274745

19. Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbrava EEI, Raghav K, Balaji K, Bhatt M, et al. Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. *Advances in HER2-Targeted Therapy. Clinical Cancer Research*. 2019;25(7):2033-41.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2275>

PMid:30442682 PMCID:PMC6445731

20. Roberto M, Astone A, Botticelli A, Carbognin L, Cassano A, D'auria G, et al. CDK4/6 inhibitor treatments in patients with hormone receptor-positive, Her2 negative advanced breast cancer: potential molecular

mechanisms, clinical implications, and future perspectives. *Cancers*. 2021;13(2):332.

<https://doi.org/10.3390/cancers13020332>

PMid: 33477469 PMCID: PMC7830463

21. Masuda J, Ozaki Y, Hara F, Kitano S, Takano T. Pembrolizumab plus chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Lancet*. 2021;398(10294):24.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00380-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00380-9)

PMid: 34217392

22. Braman N, Prasanna P, Whitney J, Singh S, Beig N, Etesami M, et al. Association of peritumoral radiomics with tumor biology and pathologic response to preoperative targeted therapy for HER2 (ERBB2)-positive breast cancer. *JAMA network open*. 2019;2(4):e192561-e.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2561>

PMid: 31002322 PMCID: PMC6481453

23. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16):1816-37.

<https://doi.org/10.1200/JCO.22.00069>

PMid: 35439025

24. Alemi F, Raei Sadigh A, Malakoti F, Elhaei Y, Ghaffari SH, Maleki M, et al. Molecular mechanisms involved in DNA repair in human cancers: An overview of PI3k/Akt signaling and PIKKs crosstalk. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(1):313-28.

<https://doi.org/10.1002/jcp.30573>

PMid: 34515349

25. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:599586.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.599586>

PMid: 33841325 PMCID: PMC8030661

26. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6:54.

<https://doi.org/10.1038/s41523-020-00197-2>

PMid: 33088912 PMCID: PMC7568552

27. Liu H, Ma L, Lin J, Cao B, Qu D, Luo C, et al. Advances in molecular mechanisms of drugs affecting abnormal glycosylation and metastasis of breast cancer. *Pharmacological Research*. 2020;155:104738.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104738>

PMid: 32151681

28. Yeh Y, Guo Q, Connelly Z, Cheng S, Yang S, Prieto-Dominguez N, et al. Wnt/Beta-catenin signaling and prostate cancer therapy resistance. *Prostate Cancer*. 2019;351-78.

https://doi.org/10.1007/978-3-030-32656-2_16

PMid: 31900917

29. Merikhan P, Eisavand MR, Farahmand L. Triple-negative breast cancer: understanding Wnt signaling in drug resistance. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):419.

<https://doi.org/10.1186/s12935-021-02107-3>

PMid: 34376211 PMCID: PMC8353874

30. Fu Y, Wang Z, Luo C, Wang Y, Wang Y, Zhong X, et al. Downregulation of CXXC finger protein 4 leads to a tamoxifen-resistant phenotype in breast cancer cells through activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *Translational oncology*. 2020;13(2):423-40.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.12.005>
PMid: 31911277 PMCID: PMC6948370
31. Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer-how we can rise to the challenge. *Cells*. 2019;8(9):957.
<https://doi.org/10.3390/cells8090957>
PMid:31443516 PMCID:PMC6770896
32. Gao H, Hao G, Sun Y, Li L, Wang Y. Long noncoding RNA H19 mediated the chemosensitivity of breast cancer cells via Wnt pathway and EMT process. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:8001.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S172379>
PMid: 30519041 PMCID: PMC6235328
33. Cannon RE, Richards AC, Trexler AW, Juberg CT, Sinha B, Knudsen GA, et al. Effect of GenX on P-Glycoprotein, Breast Cancer Resistance Protein, and Multidrug Resistance-Associated Protein 2 at the Blood-Brain Barrier. *Environmental health perspectives*. 2020;128(3):037002.
<https://doi.org/10.1289/EHP5884>
PMid: 32212926 PMCID: PMC7137913
34. Zheng X, Yu C, Xu M. Linking tumor microenvironment to plasticity of cancer stem cells: Mechanisms and application in cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:2552.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.678333>
PMid: 34262865 PMCID: PMC8273276
35. Garcia-Mayea Y, Mir C, Masson F, Paciucci R, Leonart ME, editors. *Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance* 2020: Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.semcan.2019.07.022>
PMid: 31369817
36. Zhang T, Zhou H, Wang K, Wang X, Wang M, Zhao W, et al. Role, molecular mechanism and the potential target of breast cancer stem cells in breast cancer development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;147:112616.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112616>
PMid: 35008001
37. Hu Z-Y, Xie N, Tian C, Yang X, Liu L, Li J, et al. Identifying circulating tumor DNA mutation profiles in metastatic breast cancer patients with multiline resistance. *EBioMedicine*. 2018;32:111-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.05.015>
PMid: 29807833 PMCID: PMC6020712
38. van Vugt MATM, Parkes EE. When breaks get hot: Inflammatory signaling in BRCA1/2-mutant cancers. *Trends in cancer*. 2022;8(3):174-89.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.12.003>
PMid: 35000881
39. Szostakowska M, Trębińska-Stryjewska A, Grzybowska EA, Fabisiwicz A. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;173(3):489-97.
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-5023-4>
PMid: 30382472 PMCID: PMC6394602

40. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *British journal of cancer*. 2020;122(5):603-12.

<https://doi.org/10.1038/s41416-019-0635-y>

PMid: 31839676 PMCID: PMC7054312

41. Fujimoto Y, Morita TY, Ohashi A, Haeno H, Hakozaki Y, Fujii M, et al. Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-16.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-78646-y>

PMid: 33303839 PMCID: PMC7729878

42. Park YH, Im S-A, Park K, Wen J, Min A, Bonato V, et al. Prospective longitudinal multiomics study of palbociclib resistance in hormone receptor+/HER2-metastatic breast cancer. *Wolters Kluwer Health*; 2021.

https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1013

43. Karami Fath M, Azargoonjahromi A, Kiani A, Jalalifar F, Osati P, Akbari Oryani M, et al. The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2022;27(1):1-25.

<https://doi.org/10.1186/s11658-022-00344-6>

PMid: 35764927 PMCID: PMC9238060

44. Chen Y, Zhang Y. Application of the CRISPR/Cas9 system to drug resistance in breast cancer. *Advanced Science*. 2018;5(6):1700964.

<https://doi.org/10.1002/adv.201700964>

PMid: 29938175 PMCID: PMC6010891

45. Singh DD, Han I, Choi E-H, Yadav DK. CRISPR/Cas9 based genome editing for targeted transcriptional control in triple-negative breast cancer. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:2384-97.

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.036>

PMid: 34025931 PMCID: PMC8120801

46. Singh DD, Verma R, Tripathi SK, Sahu R, Trivedi P, Yadav DK. Breast cancer transcriptional regulatory network reprogramming by using the CRISPR/Cas9 system: an oncogenetics perspective. *Current topics in medicinal chemistry*. 2021;21(31):2800-13.

<https://doi.org/10.2174/1568026621666210902120754>

PMid: 34477520

47. Sabit H, Abdel-Ghany S, Tombuloglu H, Cevik E, Alqosaibi A, Almulhim F, et al. New insights on CRISPR/Cas9-based therapy for breast Cancer. *Genes and Environment*. 2021;43(1):1-13.

<https://doi.org/10.1186/s41021-021-00188-0>

PMid: 33926574 PMCID: PMC8082964

48. Yang M, Zeng C, Li P, Qian L, Ding B, Huang L, et al. Impact of CXCR4 and CXCR7 knockout by CRISPR/Cas9 on the function of triple-negative breast cancer cells. *OncoTargets and therapy*. 2019;12:3849.

<https://doi.org/10.2147/OTT.S195661>

PMid: 31190884 PMCID: PMC6527053

49. Yan X, You S-N, Chen Y, Qian K. Construction and Validation of a Newly Prognostic Signature for CRISPR-Cas9-Based Cancer Dependency Map Genes in Breast Cancer. *Journal of oncology*. 2022;2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/4566577>

PMid: 35096059 PMCID: PMC8791742

