



MODELOS MURINOS PARA EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

MURINE MODELS FOR THE STUDY OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Yudith Cauna-Orocollo ^{1a}, Ariana Alessandra Córdova-Salazar ^{1b}, Jhanina Campos-Tineo ^{1a}

RESUMEN

Introducción: El estudio de diferentes variables, como patogénesis, perfil inflamatorio, identificación de blancos terapéuticos, eficacia de tratamientos en modelos murinos ha resultado uno de los más prácticos para el estudio preclínico del cáncer de mama triple negativo (CMTN), el subtipo de cáncer más agresivo, con limitada aplicación de tratamientos y baja tasa de sobrevivencia. Sin embargo, hay que reconocer que existen otros menores en los que se viene estandarizando la inducción del CMTN. En esta revisión se engloban los diferentes métodos de inducción que han permitido el desarrollo de CMTN y las aplicaciones terapéuticas más relevantes por el que se desarrollaron los modelos murinos con CMTN.

Palabras clave: Modelo murino; Cáncer de mama triple negativo; Inducción; Terapia antitumoral. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: The study of different variables, such as pathogenesis, inflammatory profile, identification of therapeutic targets, efficacy of treatments in murine models has proven to be one of the most practical for the preclinical study of triple negative breast cancer (TNBC), the most aggressive subtype of cancer, with limited application of treatments and low survival rate. However, it must be recognized that there are other minors in which the induction of TNBC is being standardized. This review encompasses the different induction methods that have allowed the development of TNBC and the most relevant therapeutic applications by which murine models with TNBC were developed.

Keywords: Murine Model; Triple negative breast cancer; Induction; Antitumor Therapy. (Source: MESH-NLM)

¹ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

^a Magister en Bioquímica y Biología Molecular

^b Bachiller en Biología

Citar como: Cauna-Orocollo Y, Córdova-Salazar AA, Campos-Tineo J. Modelos murinos para el estudio de cáncer de mama triple negativo. Rev Fac Med Hum. 2023;23(4):150-157. doi:10.25176/RFMH.v23i4.6206

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna femenina con alta incidencia y mortandad global ⁽¹⁾, y podría superar los 4.4 millones de pacientes en el año 2070⁽²⁾. De acuerdo a la clasificación molecular, el cáncer de mama se divide en subtipos en base a los niveles de expresión de los receptores de estrógeno (ER), de progesterona (PR) y de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Los subtipos moleculares de cáncer de mama son luminal A (ER+ / PR+ / HER2-), luminal B (ER+ / PR+ / HER2+), HER2+ (ER- / PR- / HER2+), y triple negativo (ER- / PR- / HER2-), siendo éste de peor pronóstico en comparación a los demás subtipos ⁽³⁾. Además, se divide en los subtipos basal-like y normal-like, a diferencia entre estos dos subtipos consiste en la expresión de CK5, siendo CK5+ y CK5-, respectivamente ⁽⁴⁾.

Para acelerar el hallazgo de blancos terapéuticos para tratamientos prospectivos y de prevención del cáncer de mama, se requieren modelos animales para estudios preclínicos ⁽⁵⁾. Se ha logrado desarrollar modelos murinos inmunosuprimidos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) ^(4,5), como ratones cepa BALB/c y ratas cepa Sprague-Dawley, que permitieron evaluar la farmacocinética, patogénesis, perfil inflamatorio, microbioma, nivel de expresión de genes, y determinar dosis efectiva, toxicidad de compuestos químicos, etc ⁽⁶⁻⁹⁾. El objetivo de esta revisión es resumir los métodos de inducción de CMTN en modelos murinos, las aplicaciones terapéuticas evaluadas a la actualidad y sus ventajas y desventajas para el estudio del CMTN.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda para las referencias bibliográficas de esta revisión se estructuró meticulosamente, empleando una combinación de palabras clave y operadores booleanos para afinar los resultados. Las palabras clave en inglés utilizadas fueron: 'triple negative breast cancer', 'murine model', 'rat model', 'cell', 'xenograft', 'allograft', 'chemical cancer inductor', 'ionizing radiation', 'radiotherapy', 'chemotherapy', 'immunotherapy', y 'probiotics', relacionadas con 'animal model breast cancer'. Estas se combinaron mediante operadores booleanos como 'AND' y 'OR' para optimizar la búsqueda. La búsqueda se llevó a cabo en buscadores como PubMed, Google Scholar y Science Direct. Además, se establecieron criterios de selección rigurosos para los artículos,

priorizando estudios recientes, de alto impacto y relevancia para el tema, asegurando así que la revisión estuviera fundamentada en la literatura más actual y pertinente.

MÉTODOS Y DESARROLLO DE MODELOS MURINOS CON CMTN

Se tienen métodos químicos, físicos y biológicos que promueven la carcinogénesis y son administrados por diferentes vías. Entre los métodos de inducción biológicos para el desarrollo de cáncer de mama, fue el trasplante de injertos, líneas celulares y tejidos provenientes de modelos murinos o mujeres con cáncer de mama, que precisaron el estudio de la patogénesis de alguno de los subtipos de cáncer de mama para el desarrollo de terapias personalizadas. Los tipos de injerto son los aloinjertos u homeotrasplante, que se basan en usar los tejidos o células de un animal y trasplantarlo en otro animal de la misma especie (Figura 1A), y los xenoinjertos o heteroinjerto, son obtenidos del humano y trasplantados a un animal (Figura 1B, 1C) ⁽⁹⁾. Si bien, existen dos tipos de injertos, el trasplante de xenoinjertos es de mayor importancia para estudios preclínicos, por tratarse de injertos humanos.

El éxito del desarrollo de un modelo murino con cáncer de mama generalmente depende de la inmunodeficiencia del animal para estudios oncológicos, pues la respuesta inmunológica wild type puede ser un obstáculo para el crecimiento de tumores y metástasis ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, se debe considerar también las aplicaciones del estudio, como la composición terapéutica que se pretende evaluar ⁽¹¹⁾. Recientemente, se desarrolló y validó el modelo de ratas Sprague Dawley Rag2/Il2rg double- knockout (SRG OncoRat) inmunosuprimidas para estudios de oncología y se observó la reducción del volumen tisular del bazo y timo, y consigo, la disminución de células T, NK y B circulantes (Figura 2)⁽⁷⁾.

INDUCCIÓN BIOLÓGICA DE CMTN

Modelos murinos transgénicos mediado por virus

El uso de DNA foráneo permitió desarrollar modelos murinos transgénicos para la inducción de cáncer de mama. Los lentivirus promueven la sobreexpresión de oncogenes, específicamente, de HER2/ERBB2, PyMT, Wnt, Myc, Ras, y PIK3CA, o la supresión de la expresión de dichos genes en modelos murinos transgénicos ⁽⁹⁾. Los ratones transgénicos infectados con Wnt-1 por

hiperplasia ductal extensiva también es un modelo murino para estudiar la patología del CMTN⁽¹²⁾.

Frente a otros métodos de inducción de cáncer de mama, este método incluye altas tasas de incidencia, latencias cortas y resultados más confiables; las desventajas son los periodos largos de incubación, diferentes tiempos de incidencia y características patológicas heterogéneas⁽⁹⁾.

Modelos murinos con cáncer de mama knockout en genes supresores de tumores

Estos modelos se desarrollaron noqueando a los genes supresores tumorales p53, BRCA1/2 y pTEN del murino mediante sistemas de recombinasa, siendo el 50% de la población susceptibles a desarrollar cáncer de mama^(13,14). Otros modelos murinos knockout emplean sistemas inducibles, como Cre-loxP para la expresión condicional de Brca1, o el sistema Tet-off/Tet-on para la expresión condicional de PIK3CA^{H1047R} humano, para obtener una alta tasa de incidencia (95%) con signos de adenocarcinoma y fenotipos de tumores primarios en periodos de incubación de 7 meses^(15,16).

Inducción ortotópica basada en xenoinjertos derivado de líneas celulares de CMTN

Comúnmente, se ha reportado que la vía ortotópica para la inoculación de células en los ratones es en la almohadilla de la grasa mamaria⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Otras vías ortotópicas más complejas son la vía intraductal^(9,20,1), canal del pezón mamario⁽²²⁾, flanco derecho o izquierdo^(23,24), o por vías heterotópicas subdérmica⁽²⁵⁾ o subcutánea^(21,26,27). La línea celular 4T1 es una de las más utilizadas para inducir el CMTN en modelo de ratones aloinjerto. Con esta línea celular, se desarrolló el modelo metastásico de CMTN en diferentes ratones FVB/N y BALB/c usando el método intraductal mamario, que comprende en realizar un corte en la base del pezón para acceder al conducto principal de las glándulas mamarias y se inoculan 5 x 10⁴ células en 5 uL⁽²⁸⁾. Adicionalmente, se tienen otras líneas celulares de cáncer de mama provenientes de ratones genéticamente modificados que promueven el desarrollo de cáncer de mama luminal y basal, además generan metástasis a nivel pulmonar y otros órganos (Tabla 1)⁽⁸⁾. Entre otras líneas celulares de cáncer de mama de murinos, en un estudio se desarrolló el modelo murino con CMTN inyectando 10⁶ células de la línea D2A1 en 100 uL en la glándula mamaria,

estudio, se inoculó 5x10⁴ células en 20 uL de la línea celular murina JygMC(A), con fenotipo triple negativo, en la almohadilla inguinal del tejido graso mamario de ratones atómicos, observándose la aparición temprana de tumores⁽³⁰⁾.

Las líneas celulares humanas aisladas de pacientes con CMTN también han sido empleadas para el desarrollo de modelos murinos xenoinjerto, considerando la expresión negativa del ER, PR y HER2, y las características histopatológicas que genera cada línea celular (Tabla 2); asimismo, se han clasificado en dos subtipos de CMTN, Triple-Negativo A o basal-like (TNA) y Triple-Negativo B o normal-like (TNB)⁽³¹⁾.

Entre las líneas celulares humanas mencionadas para la inducción de CMTN, MDA-MB-231 destaca como una de las más utilizadas. En un estudio, se inocularon, por vía subcutánea, 10⁷ células MDA-MB-231 en 100 µl en el flanco derecho de ratones desnudos, lo que resultó en la formación de tumores visibles en menos de 15 días⁽²³⁾. Nofiele & Cheng emplearon la misma línea celular para inducir el CMTN en ratas saludables hembras inmunodeficientes de 6 semanas de edad, y determinaron que para la aparición de tumores primarios es necesario el ultrasonido⁽³²⁾.

En otro estudio, se utilizaron ratones no obesos inmunodeficientes diabéticos (NOD/SCID), a los cuales se les inoculó 3 x 10⁶ células en 100 µl en la almohadilla de la grasa mamaria, observándose un crecimiento inicial más lento de los tumores MDA-MB-231 en comparación a los tumores 4T1⁽²⁵⁾.

Inducción basada en xenoinjertos derivados de tejido mamario con CMTN

El desarrollo del cáncer de mama en modelos murinos a partir de xenoinjertos derivados de tejidos mamarios de pacientes con CMTN, ha sido un gran reto en cuanto a histocompatibilidad. Por ejemplo, los ratones desnudos con mutación en el gen Foxn1 nu, deficientes en el desarrollo de linfocitos B y mayor actividad de los linfocitos NK, pueden tolerar los xenoinjertos derivados de líneas celulares humanas, pero no pueden tolerar los xenoinjertos derivados de tejidos humanos (33). Recientemente se desarrolló un modelo murino de xenoinjerto derivado de pacientes (PDX) a partir de aspirado tumoral, el cual fue concentrado y trasplantado ortotópicamente en ratones



inmunodeficientes, y se reportó que de 269 xenoinjertos, 62 resultaron con éxito⁽³⁴⁾, siendo muy baja la eficiencia de este método para el desarrollo de modelos murinos con CMTN.

Inducción de CMTN por compuestos químicos

La inducción por carcinógenos es uno de los métodos más prácticos para el desarrollo de cáncer de mama en modelos murinos. Los carcinógenos comúnmente empleados en murinos son DMBA (7,12-dimetilbenzantraceno), MCA (3-metilcholantreno), 1,2,5,6 dibenzantraceno, MNU (N-metil-N-nitrosourea), 2-acetyl-amino-fluorene, 3,4-benzopyrene, etilnitrosourea, y butilnitrosourea, que generan adenomas y adenocarcinomas tipo B^(9,35,36). DMA y MNU, los cuales son dependiente-hormonal e inducen cáncer de mama en ratas de tipo ER alfa-positivo. Por otro lado, las ratas ACI, Sprague Dawley, Fisher 344, Inbred S-D administradas con 17 β -estradiol sobreexpresaron los ER y PR, y proteínas de unión 3 (Gata3), siendo un modelo ideal para el estudio de cáncer de mama subtipo luminal o cáncer de mama hormonal-dependiente^(9,21,37,38). No se encontró información de carcinógenos usados para el desarrollo específico de CMTN.

Inducción de CMTN por radiación ionizante

Son escasos los trabajos orientados a inducción específica de CMTN por radiación ionizante (RI). El tipo de RI más empleado fueron los rayos X para la inducción de cáncer de mama bajo una dosis subletal, 0.2 Gy, en ratas Sprague Dawley y ratones BALB/c⁽³⁹⁾. Otros tipos de radiación ionizante (RI), como los neutrinos ¹⁷⁷Lu y rayos gamma, también son capaces de inducir linfopenia y tumorigénesis en modelos murinos^(39,40). En otro estudio, se evidenció que los tumores mamarios de ratas irradiadas fueron principalmente tumores hormono-dependientes del tipo adenocarcinoma y fibroadenomas. No obstante, en 2020 se emplearon rayos X sobre células MDA-MB-231 para generar un modelo de xenoinjerto de CMTN con características de radioresistencia⁽⁴¹⁾.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN MODELOS MURINOS CON CMTN

Quimioterapia en modelos murinos con CMTN

La quimioterapia es el tratamiento primario sistémico contra el CMTN temprano o avanzado, sin embargo, la heterogeneidad celular encontrada en las pacientes

con CMTN promovió la resistencia a este tipo de terapia⁽⁴²⁾. Anteriormente, se emplearon ratones GEMM (BRCA1 mutant breast cancer mice) (BRCA1Co/Co - MMTV-Cre-p53+/- mice) para la evaluación de Cisplatino contra el CMTN, de manera individual o agregada con OMO-1, un selectivo inhibidor del factor de transición epitelial mesenquimal (c-MET), que redujo la progresión tumoral^(22,43).

En otro estudio, se evaluó la acción de Veliparib y Olaparib como inhibidores de ADP ribose polymerase (PARP) y se observó el retraso del desarrollo de tumores BRCA1-deficiente (CMTN) en modelo de ratones⁽⁴⁴⁾. Por otra parte, la quimioterapia puede requerir de compuestos suplementarios que mejoren la actividad de los fármacos. En un estudio se observó el efecto antitumoral de doxorubicina/ciclosporina combinado con IMMUNEPOTENT CRP, inmunomodulador que comprime una mezcla de pequeñas moléculas derivadas del bazo de bovino, en modelo murino aloinjerto con CMTN⁽⁴⁵⁾. Otros esquemas de quimioterapia actúan sinérgicamente con la inmunoterapia. Es el caso de $\alpha 5\beta 1$ integrina-marcada con paclitaxel micelar (ATN-MPTX), proteína ATN depositadas en micelas, más nano-STING, activador de la vía inmune innata STING, resultando en la reducción del volumen tumoral y mitigó la metástasis pulmonar⁽⁴⁶⁾.

Radioterapia en modelos murinos con CMTN

La radioterapia es una forma de tratamiento que se basa en el empleo de rayos X o gamma para frenar el desarrollo del cáncer bajo los criterios de dosis efectiva, tiempo de exposición y administración localizada o completa⁽⁴⁷⁾. Las terapias hormonales no son útiles para el CMTN, por ello, la radioterapia es una de las opciones de tratamiento contra el CMTN^(40,48). Diversos estudios han demostrado su eficacia para reducir la probabilidad de recurrencia locoregional incrementando la tasa de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, son insuficientes, sumado a la resistencia y efectos secundarios ocasionados por las altas dosis de RI^(47,49).

En estos últimos años se han identificado nuevos objetivos de radio sensibilización, como las alquilfosfolinas sobreexpresadas en células malignas. Su análogo es el 18-(p-yodofenilo) octadecil fosfolina, que al ser marcado con el radioisótopo ¹²⁵I, se convierte en CLR 125, agente de radioterapia. Éste se



administró en modelos murinos con xenoinjertos subcutáneos y metastásicos de CMTN, y resultó en la destrucción de células cancerosas⁽⁵⁰⁾.

En un estudio se reportó la efectividad de destrucción de células tumorales basada en la terapia con protones en ratones con xenoinjertos MDA-MB-231⁽⁵¹⁾. En el mismo grupo de terapias novedosas se tiene la fotobiomodulación (PBM), que en combinación con radioterapia en ratones BALB/c aloinjerto se observó que la PBM retuvo el crecimiento del tumor, atenuó los efectos negativos de la radioterapia, y frenó la metastasis⁽⁴⁷⁾. Otro método de radiosensibilización evaluado en ratones aloinjerto, se basó en el uso de D-manosa, un azúcar inestabilizador del ARNm de BRCA1, RAD50 y MRE11, el cual inhibió el crecimiento tumoral⁽⁴⁸⁾. Asimismo, la radioquimioterapia basada en Lu-NM600, evaluada en modelo murino aloinjerto, fue efectiva contra el CMTN, incrementando el tiempo de supervivencia⁽⁴⁰⁾.

Inmunoterapia en modelos murinos con CMTN

Generalmente, la inmunoterapia, se basa en el uso de antígenos identificados en las células tumorales para generar efecto tumoricida y reprimir la producción de moléculas inmunosupresoras, resolviendo la resistencia a la quimioterapia^(8,42). Uno de los métodos de inmunoterapia contra el CMTN en modelo murino heterotópico fue la administración de anticuerpos anti-proteasa aspártica catépsina D (cath-D), sobreexpresada en las células tumorales de cáncer de mama, lo cual inhibió el crecimiento tumoral y promovió la activación de linfocitos NK e inactivación de macrófagos M2⁽⁵²⁾. Sin embargo, el infiltrado tumoral se compone también de un perfil inmunitario heterogéneo que genera resistencia inmunoterapéutica^(36,53). Se tienen 2 subtipos inmune de CMTN, subtipo enriquecido de neutrófilos inmunosupresores (NES), y subtipo enriquecido de macrófagos (MES), ambos resistentes al bloqueo inmune⁽⁵³⁾.

Debido a la heterogeneidad inmune, se han desarrollado vacunas basadas en vesículas de membrana tumoral de la línea celular 4T1 (vacuna TMV) combinadas con anticuerpos anti-CTLA-4, promoviendo la activación de los linfocitos T contra el CMTN en murinos aloinjerto⁽⁵⁴⁾. Por otro lado, se desarrolló un método inmunoterapéutico con elevada

actividad tumoricida basado en el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) en modelo de ratón aloinjerto⁽⁵⁵⁾. Xu et al. desarrollador puerarina en nanoemulsión, denominado nanoPue, que al ser administrado en modelos murinos con CMTN, éste redujo la actividad de los fibroblastos asociados al tumor e incrementó la infiltración de linfocitos T citotóxicos y macrófagos M1⁽⁵⁶⁾.

Terapia basada en probióticos en modelos murinos con CMTN

Debido a la elevada tasa de resistencia a las terapias mencionadas, también se han evaluado formas alternativas complementarias que sean efectivas contra el CMTN. En los últimos años, se ha dado importancia a los probióticos, cepas de microorganismos con propiedades antiinflamatoria, inmunomoduladora, antimetastática, antiangiogénica, ya que, la microbiota gastrointestinal regula el sistema inmune adaptativo, y su alteración puede originar inmunodepresión y mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer.

Por ejemplo, se comprobó que la administración oral de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* depositadas en nanopartículas de selenio, *Lactobacillus helveticus* R389, *Bifidobacterium longum* RAPO combinado con anticuerpos anti-PD-1, leche fermentada con *Lactobacillus casei* CRL 431, redujeron el crecimiento tumoral y metástasis, favoreció la infiltración de linfocitos CD4+ y CD8+ y apoptosis de células tumorales en el modelo murino aloinjerto 4T1^(58,60-62). Asimismo, la administración oral de *Bifidobacterium bifidum* en el mismo modelo, redujo la expresión de Ki67, proteína asociada a la proliferación celular, e incrementó la expresión de p53, proteína supresora tumoral⁽⁶³⁾.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE MODELOS MURINOS CON CMTN

Los ratones BALB/c son los modelos murinos más empleados en estudios de investigación de CMTN (9,18,32,64), siendo los ratones NSG (NOD/SCID/ γ c-/-) los modelos inmunosuprimidos más efectivos para el desarrollo de metástasis a partir de cáncer de mama, en comparación a los ratones desnudos (atímico) (Puchalapalli et al., 2016). Por otra parte, las ratas Sprague-Dawley o llamadas también ratas Holtzman (*Rattus norvegicus*), han sido menos empleadas, pero mostraron mayores ventajas por su mayor volumen de





biopsias tisulares y líquidas en contraste con los ratones inmunosuprimidos NSG y SCID/NCr (Figura 3), mayor crecimiento de los tumores, mayor capacidad para obtener imágenes no invasivas y mayor facilidad en la manipulación quirúrgica⁽⁷⁾. Una de las desventajas para el uso de modelos murinos, ya sean ratones o ratas, es la demanda de amplias áreas de bioterio y recursos económicos, así como recursos humanos especializados en el manejo de estos animales. Se vienen desarrollando otros modelos animales menos demandantes, de menor tamaño y con mayor costo-efectividad, por ejemplo, el modelo de peces zebra⁽⁶⁵⁾. En este modelo se ha registrado que el tiempo de desarrollo del cáncer, dependiendo de su estadio, puede ser entre 5 a 7 días (estadio larval) o de semanas a meses (estadio adulto inmunosuprimido), como en los ratones, pero se emplea un mayor número de células (105 - 106 células) que en los peces cebra⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, el tamaño de las biopsias para histopatología sigue siendo un beneficio para el uso de los modelos murinos, más aún en ratas⁽⁷⁾.

CONCLUSIONES

Entonces, los modelos animales, en particular los murinos, tienen relevancia en el estudio del CMTN, pues los métodos desarrollados para la inducción de CMTN, empleando líneas celulares para modelos de aloinjerto (línea celular de ratón 4T1) y de xenoinjerto (Ej. línea celular humana MDA-MB-231), previa inmunosupresión del animal, se han desarrollado con éxito para la evaluación de la patología y propuesta de terapias contra la CMTN. Como se reportó anteriormente, no se ha logrado inducir el CMTN mediante compuestos químicos, y son muy escasos los estudios que reportan la inducción de CMTN por radiación ionizante. Entre las aplicaciones terapéuticas evaluadas en los modelos murinos con CMTN, se han propuesto innovadores tratamientos para enfrentar la alta tasa de resistencia a la quimioterapia, mediados por radiación ionizante, inmunoterapia y consumo de probióticos, siendo la regulación del microbioma un mecanismo complementario para conseguir un mayor efecto antitumoral.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido: 10 de Octubre, 2023

Aprobado: 20 de Diciembre, 2023

Correspondencia: Yudith Cauna - Orocollo.

Dirección: Jr. Enrique Barreda 314, Lima - Perú.

Teléfono: 949610400

Correo electrónico: yudith.cauna@urp.edu.pe

REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
- Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol.* octubre de 2021;18(10):663-72.
- Vidoni C, Vallino L, Ferraresi A, Secomandi E, Salwa A, Chinthakindi M, et al. Epigenetic control of autophagy in women's tumors: role of non-coding RNAs. *J Cancer Metastasis Treat [Internet].* 1 de enero de 2021 [citado 28 de noviembre de 2023];2021. Disponible en: <https://iris.uniupo.it/handle/11579/121513>
- Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2014;5(3):412-24.
- Singhal SS, Garg R, Mohanty A, Garg P, Ramisetty SK, Mirzapozova T, et al. Recent Advancement in Breast Cancer Research: Insights from Model Organisms—Mouse Models to Zebrafish. *Cancers.* enero de 2023;15(1):2961.
- Gupta A, Jain GK, Raghurir R. A time course study for the development of an immunocompromised wound model, using hydrocortisone. *J Pharmacol Toxicol Methods.* agosto de 1999;41(4):183-7.
- Noto FK, Sangodkar J, Adedeji BT, Moody S, McClain CB, Tong M, et al. The SRG rat, a Sprague-Dawley Rag2/Il2rg double-knockout validated for human tumor oncology studies. *PLOS ONE.* 7 de octubre de 2020;15(10):e0240169.
- Yang Y, Yang HH, Hu Y, Watson PH, Liu H, Geiger TR, et al. Immunocompetent mouse allograft models for development of therapies to target breast cancer metastasis. *Oncotarget.* 9 de mayo de 2017;8(19):30621-43.
- Zeng L, Li W, Chen CS. Breast cancer animal models and applications. *Zool Res.* 18 de septiembre de 2020;41(5):477-94.
- Puchalapalli M, Zeng X, Mu L, Anderson A, Glickman LH, Zhang M, et al. NSG Mice Provide a Better Spontaneous Model of Breast Cancer Metastasis than Athymic (Nude) Mice. *PLOS ONE.* 23 de septiembre de 2016;11(9):e0163521.
- Korangath P, Barnett JD, Sharma A, Henderson ET, Stewart J, Yu SH, et al. Nanoparticle interactions with immune cells dominate tumor retention and induce T cell-mediated tumor suppression in models of breast cancer. *Sci Adv.* 2020;6(13).
- Li Y, Hively WP, Varmus HE. Use of MMTV-Wnt-1 transgenic mice for studying the genetic basis of breast cancer. *Oncogene.* 21 de febrero de 2000;19(8):1002-9.





13. Ding Q, Gan L. Conditional control of gene expression in the mouse retina. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2012;884:3-15.
14. Stambolic V, Tsao MS, Macpherson D, Suzuki A, Chapman WB, Mak TW. High incidence of breast and endometrial neoplasia resembling human Cowden syndrome in pten+/- mice. *Cancer Res*. 1 de julio de 2000;60(13):3605-11.
15. Liu P, Cheng H, Santiago S, Raeder M, Zhang F, Isabella A, et al. Oncogenic PI3KCA-driven mammary tumors frequently recur via PI3K pathway-dependent and PI3K pathway-independent mechanisms. *Nat Med*. 7 de agosto de 2011;17(9):1116-20.
16. Xu X, Wagner KU, Larson D, Weaver Z, Li C, Ried T, et al. Conditional mutation of Brca1 in mammary epithelial cells results in blunted ductal morphogenesis and tumour formation. *Nat Genet*. mayo de 1999;22(1):37-43.
17. Arzi L, Farahi A, Jafarzadeh N, Riazi G, Sadeghizadeh M, Hoshyar R. Inhibitory Effect of Crocin on Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer by Interfering with Wnt/ β -Catenin Pathway in Murine Model. *DNA Cell Biol*. diciembre de 2018;37(12):1068-75.
18. Kaur P, Nagaraja GM, Zheng H, Gizachew D, Galukande M, Krishnar S, et al. A mouse model for triple-negative breast cancer tumor-initiating cells (TNBC-TICs) exhibits similar aggressive phenotype to the human disease. *BMC Cancer*. 27 de marzo de 2012;12:120.
19. Zhang Q, Le K, Xu M, Zhou J, Xiao Y, Yang W, et al. Combined MEK inhibition and tumor-associated macrophages depletion suppresses tumor growth in a triple-negative breast cancer mouse model. *Int Immunopharmacol*. 1 de noviembre de 2019;76:105864.
20. Ahn RW, Chen F, Chen H, Stern ST, Clogston JD, Patri AK, et al. A novel nanoparticulate formulation of arsenic trioxide with enhanced therapeutic efficacy in a murine model of breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de julio de 2010;16(14):3607-17.
21. Boix-Montesinos P, Soriano-Teruel PM, Armiñán A, Orzáez M, Vicent MJ. The past, present, and future of breast cancer models for nanomedicine development. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 de junio de 2021;173:306-30.
22. Steenbrugge J, Breyne K, Demeyere K, De Wever O, Sanders NN, Van Den Broeck W, et al. Anti-inflammatory signaling by mammary tumor cells mediates prometastatic macrophage polarization in an innovative intraductal mouse model for triple-negative breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 15 de agosto de 2018;37(1):191.
23. García-Castillo V, López-Urrutia E, Villanueva-Sánchez O, Ávila-Rodríguez MÁ, Zentella-Dehesa A, Cortés-González C, et al. Targeting Metabolic Remodeling in Triple Negative Breast Cancer in a Murine Model. *J Cancer*. 13 de enero de 2017;8(2):178-89.
24. Malekian S, Rahmati M, Sari S, Kazemianesh M, Kheirbakhsh R, Mohammadnejad A, et al. Expression of Diverse Angiogenesis Factor in Different Stages of the 4T1 Tumor as a Mouse Model of Triple-Negative Breast Cancer. *Adv Pharm Bull*. junio de 2020;10(2):323-8.
25. Arroyo-Crespo JJ, Armiñán A, Charbonnier D, Deladrière C, Palomino-Schätzlein M, Lamas-Domingo R, et al. Characterization of triple-negative breast cancer preclinical models provides functional evidence of metastatic progression. *Int J Cancer*. 15 de octubre de 2019;145(8):2267-81.
26. Okano M, Oshi M, Butash A, Okano I, Saito K, Kawaguchi T, et al. Orthotopic Implantation Achieves Better Engraftment and Faster Growth Than Subcutaneous Implantation in Breast Cancer Patient-Derived Xenografts. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. marzo de 2020;25(1):27-36.
27. Zamberi NR, Abu N, Mohamed NE, Nordin N, Keong YS, Beh BK, et al. The Antimetastatic and Antiangiogenic Effects of Kefir Water on Murine Breast Cancer Cells. *Integr Cancer Ther*. diciembre de 2016;15(4):NP53-66.
28. Ghosh A, Sarkar S, Banerjee S, Behbod F, Tawfik O, McGregor D, et al. MIND model for triple-negative breast cancer in syngeneic mice for quick and sequential progression analysis of lung metastasis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198143.
29. Bouchard G, Theriault H, Geha S, Bérubé-Lauzière Y, Bujold R, Saucier C, et al. Stimulation of triple negative breast cancer cell migration and metastases formation is prevented by chloroquine in a pre-irradiated mouse model. *BMC Cancer*. 10 de junio de 2016;16(1):361.
30. Peeney D, Jensen SM, Castro NP, Kumar S, Noonan S, Handler C, et al. TIMP-2 suppresses tumor growth and metastasis in murine model of triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis*. 14 de mayo de 2020;41(3):313-25.
31. Costa E, Ferreira-Gonçalves T, Chasqueira G, Cabrita AS, Figueiredo IV, Reis CP. Experimental Models as Refined Translational Tools for Breast Cancer Research. *Sci Pharm*. septiembre de 2020;88(3):32.
32. Nofiele JT, Cheng HLM. Establishment of a Lung Metastatic Breast Tumor Xenograft Model in Nude Rats. *PLOS ONE*. 16 de mayo de 2014;9(5):e97950.
33. Souto EP, Dobrolecki LE, Villanueva H, Sikora AG, Lewis MT. In Vivo Modeling of Human Breast Cancer Using Cell Line and Patient-Derived Xenografts. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. junio de 2022;27(2):211-30.
34. Echeverría GV, Cai S, Tu Y, Shao J, Powell E, Redwood AB, et al. Predictors of success in establishing orthotopic patient-derived xenograft models of triple negative breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 10 de enero de 2023;9(1):1-9.
35. Kassayová M, Bobrov N, Strojny L, Orendáš P, Demečková V, Jendželovský R, et al. Anticancer and Immunomodulatory Effects of Lactobacillus plantarum LS/07, Inulin and Melatonin in NMU-induced Rat Model of Breast Cancer. *Anticancer Res*. junio de 2016;36(6):2719-28.
36. Liu Y, Hu Y, Xue J, Li J, Yi J, Bu J, et al. Advances in immunotherapy for triple-negative breast cancer. *Mol Cancer*. 2 de septiembre de 2023;22(1):145.
37. Shull JD, Dennison KL, Chack AC, Trentham-Dietz A. Rat models of 17 β -estradiol-induced mammary cancer reveal novel insights into breast cancer etiology and prevention. *Physiol Genomics*. 1 de marzo de 2018;50(3):215-34.
38. Ruhlen RL, Willbrand DM, Besch-Williford CL, Ma L, Shull JD, Sauter ER. Tamoxifen induces regression of estradiol-induced mammary cancer in the ACI.COP-Ept2 rat model. *Breast Cancer Res Treat*. octubre de 2009;117(3):517-24.
39. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect*. septiembre de 1996;104(9):938-67.
40. Hernandez R, Grudzinski JJ, Aluicio-Sarduy E, Massey CF, Pinchuk AN, Bittou AN, et al. 177Lu-NM600 Targeted Radionuclide Therapy Extends Survival in Syngeneic Murine Models of Triple-Negative Breast Cancer. *J Nucl Med*. 1 de agosto de 2020;61(8):1187-94.
41. Zhou ZR, Wang XY, Yu XL, Mei X, Chen XX, Hu QC, et al. Building radiation-resistant model in triple-negative breast cancer to screen radioresistance-related molecular markers. *Ann Transl Med*. febrero de 2020;8(4):108.
42. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. noviembre de 2016;13(11):674-90.
43. Shafee N, Smith CR, Wei S, Kim Y, Mills GB, Hortobagyi GN, et al. Cancer stem cells contribute to cisplatin resistance in Brca1/p53-mediated mouse mammary tumors. *Cancer Res*. 1 de mayo de 2008;68(9):3243-50.
44. To C, Kim EH, Royce DB, Williams CR, Collins RM, Risingsong R, et al. The PARP inhibitors, veliparib and olaparib, are effective chemopreventive agents for delaying mammary tumor development in BRCA1-deficient mice. *Cancer Prev Res Phila Pa*. julio de 2014;7(7):698-707.
45. Santana-Krinskaya SE, Franco-Molina MA, Zárate-Triviño DG, Prado-García H, Zapata-Benavides P, Torres-del-Muro F, et al. IMMUNEPOTENT CRP plus doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy remodel the tumor microenvironment in an air pouch triple-negative breast cancer murine model. *Biomed Pharmacother*. 1 de junio de 2020;126:110062.
46. Qiu X, Qu Y, Guo B, Zheng H, Meng F, Zhong Z. Micellar paclitaxel boosts ICD and chemotherapeutic of metastatic triple negative breast cancer. *J Controlled Release*. 1 de enero de 2022;341:498-510.
47. Silva CR, de Almeida Salvego C, Rostelato ME, Zeituni CA, Ribeiro MS. Photobiomodulation therapy combined with radiotherapy in the treatment of triple-negative breast cancer-bearing mice. *J Photochem Photobiol B*. 1 de julio de 2021;220:112215.
48. Zhang R, Yang Y, Dong W, Lin M, He J, Zhang X, et al. D-mannose facilitates immunotherapy and radiotherapy of triple-negative breast cancer via degradation of PD-L1. *Proc Natl Acad Sci*. 22 de febrero de 2022;119(8):e2114851119.
49. Anti-tumor responses to hypofractionated radiation in mice grafted with triple negative breast cancer is associated with decorin induction in peritumoral muscles. *Acta Biochim Biophys Sin*. 14 de agosto de 2018;1150-7.
50. Grudzinski J, Marsh I, Titz B, Jeffery J, Longino M, Kozak K, et al. CLR 125 Auger Electrons for the Targeted Radiotherapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. abril de 2018;33(3):87-95.
51. Cammarata FP, Forte GI, Broggi G, Bravatà V, Minafra L, Pisciotta P, et al. Molecular Investigation on a Triple Negative Breast Cancer Xenograft Model Exposed to Proton Beams. *Int J Mol Sci*. enero de 2020;21(17):6337.
52. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, Guiu S, et al. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. *J Immunother Cancer*. 4 de febrero de 2019;7(1):29.
53. Kim IS, Gao Y, Welte T, Wang H, Liu J, Janghorban M, et al. Immuno-subtyping of breast cancer reveals distinct myeloid cell profiles and immunotherapy resistance mechanisms. *Nat Cell Biol*. septiembre de 2019;21(9):1113-26.
54. Pack CD, Bommireddy R, Munoz LE, Patel JM, Bozeman EN, Dey P, et al. Tumor membrane-based vaccine immunotherapy in combination with anti-CTLA-4 antibody confers protection against immune checkpoint resistant murine triple-negative breast cancer. *Hum Vaccines Immunother*. 1 de diciembre de 2020;16(12):3184-93.





55. Liu X, Hu J, Cao W, Qu H, Wang Y, Ma Z, et al. Effects of two different immunotherapies on triple negative breast cancer in animal model. *Cell Immunol.* 1 de julio de 2013;284(1):111-8.

56. Xu H, Hu M, Liu M, An S, Guan K, Wang M, et al. Nano-puerarin regulates tumor microenvironment and facilitates chemo- and immunotherapy in murine triple negative breast cancer model. *Biomaterials.* 1 de marzo de 2020;235:119769.

57. De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol.* 14 de enero de 2019;25(2):151-62.

58. Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, Mohamadabadi MA. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol.* diciembre de 2012;32(6):1353-9.

59. Mendoza L. Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. *Oncol Rev.* 27 de septiembre de 2019;13(2):422.

60. de Moreno de LeBlanc A, Matar C, LeBlanc N, Perdígón G. Effects of milk fermented by Lactobacillus helveticus R389 on a murine breast cancer model. *Breast Cancer Res.* 26 de abril de 2005;7(4):R477.

61. Kim H, Oh R, Heo JW, Ji GE, Park MS, Kim SE. Abstract LB532: Bifidobacterium longum RAPO alleviates the risk of immune-related adverse events of anti-PD-1 immunotherapy in a mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 15 de junio de 2022;82(12_Supplement):LB532.

62. Yazdi MH, Mahdavi M, Kheradmand E, Shahverdi AR. The Preventive Oral Supplementation of a Selenium Nanoparticle-enriched Probiotic Increases the Immune Response and Lifespan of 4T1 Breast Cancer Bearing Mice. *Arzneimittelforschung.* noviembre de 2012;62(11):525-31.

63. Nazari F, Jafari P, Nomanpour B, Varmira K, Raissi F. Inhibitory effects of postbiotic consisting sonication-killed Bifidobacterium bifidum on experimental triple negative breast neoplasm in mice: a preliminary study. *Iran J Microbiol.* octubre de 2022;14(5):689-97.

64. Liu C, Wu P, Zhang A, Mao X. Advances in Rodent Models for Breast Cancer Formation, Progression, and Therapeutic Testing. *Front Oncol [Internet].* 2021 [citado 12 de diciembre de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.593337>

65. Fazio M, Ablain J, Chuan Y, Langenau DM, Zon LI. Zebrafish patient avatars in cancer biology and precision cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2020;20(5):263-73.

