



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

MRX-34: UN AVANCE EN LA NANO-MEDICINA PARA EL TRATAMIENTO DIRIGIDO DEL CÁNCER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2025

Autor: Ibrahim Aoude Akil

Modalidad: Revisión Narrativa

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

Contenido

Resumen	4
Abstract	5
1.Introducción.....	6
1.1.Cáncer: epidemiología y etiopatogenia.....	6
1.2.Terapias y tratamientos anticancerígenos	10
2.Objetivos	12
2.1.Objetivo general	12
2.2.Objetivos específicos.....	12
3.Metodología.....	13
3.1.Diseño	13
3.2.Fuente de obtención de datos y ecuaciones de búsqueda.....	13
3.3.Selección final de resultados	15
3.3.1.Criterios de inclusión	16
3.3.2.Criterios de exclusión	17
3.4.Tratamiento de la información	17
4.Resultados	18
4.1.Flujograma PRISMA.....	18

4.2 Relevancia del estudio.....	19
4.3.Resumen de resultados.....	29
5.Discusión.....	38
6.Conclusiones.....	39
Referencias bibliográficas	40



Lista de figuras

<u>Figura 1. Distribución del Cáncer en población mayor a 15 años en España.</u>	
<u>Fuente: INE, 2024 (1)</u>	8
<u>Figura 2. Incidencia del Cáncer en Mujeres en España. Elaboración propia.</u>	
<u>Fuente: Ministerio de Sanidad, 2023 (2)</u>	9
<u>Figura 3. Incidencia del Cáncer en Hombres en España. Elaboración propia.</u>	
<u>Fuente: Ministerio de Sanidad, 2023 (2)</u>	9
<u>Figura 4. Acción de miR-34 en el control negativo de la EMT para el desempeño de la supresión de tumores.</u>	
.....	15
<u>Figura 5. Fases de la declaración PRISMA (10)</u>	21
<u>Figura 6. Resultados según PRISMA (13)</u>	23
<u>Figura 7. Línea de investigación desde el año 2000 hasta el 2024. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.</u>	
.....	24
<u>Figura 8. Relevancia de la línea de investigación por países. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.</u>	
.....	25
<u>Figura 9. Distribución por tipo de documentos científicos. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.</u>	
.....	25
<u>Figura 10. Farmacocinética de MRX-34, concentración de muestras sanguíneas contra el tiempo.</u>	
.....	31
<u>Figura 11. Respuesta parcial prolongada confirmada después de IV ciclos suministrados de MRX-34, en paciente con carcinoma hepatocelular con VHB</u>	
.....	32

Lista de tablas

Tabla 1. Descriptores en ciencias de la salud	18
Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos	34

Lista de abreviaturas

- CHC = Carcinoma Hepatocelular
- CPCNP = Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
- ECA = Ensayo Clínico Aleatorizado
- ECIS = Sistema Europeo de Información del Cancer
- EMT = Epitelio Mesenquimal
- GnRH = Hormona Liberadora de gonadotropina
- miR-34 = microARN 34
- SD = Enfermedad Estable
- 5 FU = 5 fluorouracilo
- CTNNB1, HDAC1, BCL2, FOXP1, CD44, NOTCH1, WNT 1/3, BCL2, CDK4/6, PDGFR-a, MEK1 y MET = Oncogenes

Resumen

Introducción. El miR-34 juega un papel crucial en la terapia anticancerígena al restaurar la regulación de la apoptosis, inhibir la proliferación celular y reducir la invasión tumoral, lo que lo convierte en un potencial supresor tumoral para el tratamiento del cáncer.

Objetivos. Describir los avances de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer mediante la aplicación de MRX-34, un mimético de miR-34.

Metodología. Se presenta un diseño de estudio descriptivo de revisión narrativa, basada en el método PRISMA con la aplicación de criterios de selección.

Resultados. A partir de la metodología PRISMA y la aplicación de los criterios de inclusión se han seleccionado un total de 8 documentos, de los cuales 4 se refieren a ensayos experimentales y 4 a ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase I.

Discusión y Conclusión. La evidencia científica reporta resultados relevantes referentes a la eficacia de MRX34 como tratamiento anticancerígeno, debida a la capacidad de modular la expresión de oncogenes clave involucrados en el cáncer, como CD44, NOTCH1 y BCL2. Mediante la administración de MRX34 se logra la reducción de la proliferación celular y la metástasis, con impacto positivo sobre las tasas de supervivencia de modelos animales de determinados tipos de cáncer, así como en algunos casos de cáncer desde el punto de vista clínico. La respuesta terapéutica es dependiente de la dosis suministrada, así como del tipo de neoplasia a tratar, por lo que se requiere de la personalización del tratamiento a partir del perfil genético del paciente, lo que permitiría la maximización de la eficacia. La seguridad del tratamiento aun representa un desafío ya que se evidencian eventos adversos graves como toxicidad hepática y trastornos del sistema inmune, que se han convertido en un factor limitante en el progreso de los ensayos clínicos. Así mismo, algunos autores sugieren la valoración de la sinergia entre MRX34 y otras moléculas que podrían estar potenciando su acción.

Palabras clave: MRX-34, Nanomedicina, Tratamiento, Cáncer.

Abstract

Introduction. miR-34 plays a crucial role in anticancer therapy by restoring apoptosis regulation, inhibiting cell proliferation and reducing tumor invasion, making it a potential tumor suppressor for cancer treatment.

Objectives. To describe the advances in nanomedicine for the specific treatment of cancer by applying MRX-34, a miR-34 mimic.

Methodology. A descriptive narrative review study design is presented, based on the PRISMA method with the application of selection criteria.

Results. Based on the PRISMA methodology and the application of the selection criteria, a total of 8 documents have been selected, of which 4 refer to laboratory-level trials and 4 to phase I RCT studies.

Discussions and Conclusions. Scientific evidence reports relevant results regarding the efficacy of MRX34 as an anticancer treatment, due to its ability to modulate the expression of key oncogenes involved in cancer, such as CD44, NOTCH1 and BCL2. By administering MRX34, cell proliferation and metastasis are reduced, with a positive impact on the survival rates of animal models and, in some cases, humans. The therapeutic response depends on the dose administered, as well as the type of neoplasia to be treated, so treatment customization is required based on the patient's genetic profile, which allows maximizing efficacy. The safety of the treatment still represents a challenge for the scientific line since serious adverse events are evident, such as liver toxicity and immune system disorders, which have become a limitation in the progress of clinical trials. Likewise, some authors suggest the assessment of the synergy between MRX34 and other molecules that could be enhancing its action.

Keywords: MRX-34, Nanomedicine, Treatment, Cancer.

1. Introducción

1.1. Cáncer: epidemiología y etiopatogenia

El Cáncer es una patología heterogénea y compleja que se caracteriza por el desarrollo y crecimiento anormal de las células debido a la disfunción de los procesos de señalización implicados en el desarrollo, crecimiento y proliferación de las células.

Para el año 2020, el Instituto de Estadística Español y el Ministerio de salud reportó un total de 663200 casos de pacientes con cáncer, lo que representa el 1,66% del total de la población española mayor a los 15 años (Figura 1).

El Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS), indicó una incidencia de casos del 15% de los casos, un porcentaje menor a la media que presentaba la Unión Europea en el género femenino, lo cual podría deberse a la incidencia elevada del cáncer de pulmón, hígado, riñón y colorrectal en los hombres y la baja incidencia del cáncer de cuello uterino, ovario, útero y mama evidenciados en mujeres.

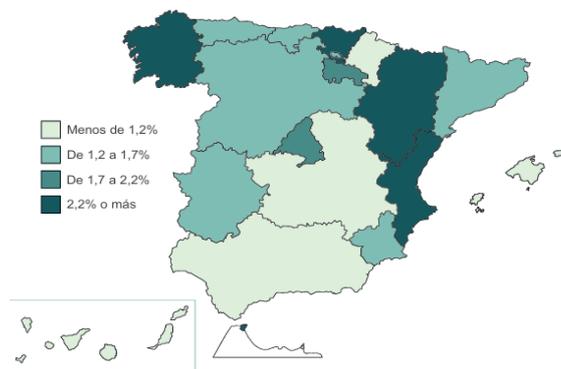


Figura 1. Distribución del cáncer en población mayor a 15 años en España.

Fuente: INE, 2024 (1).

En el año 2023, el Ministerio de Sanidad Español reportó que en el género masculino incidía con un 23% el cáncer de próstata, 17% el cáncer colorrectal, un 14% el cáncer de pulmón y un 10% el cáncer de vejiga. En el caso del género femenino, el 31% de los casos correspondía al cáncer de mama, seguido del 14% correspondiente al cáncer colorrectal, el 7% de casos de cáncer de pulmón y el 6% de cáncer del cuello uterino (Figura 2 y 3).

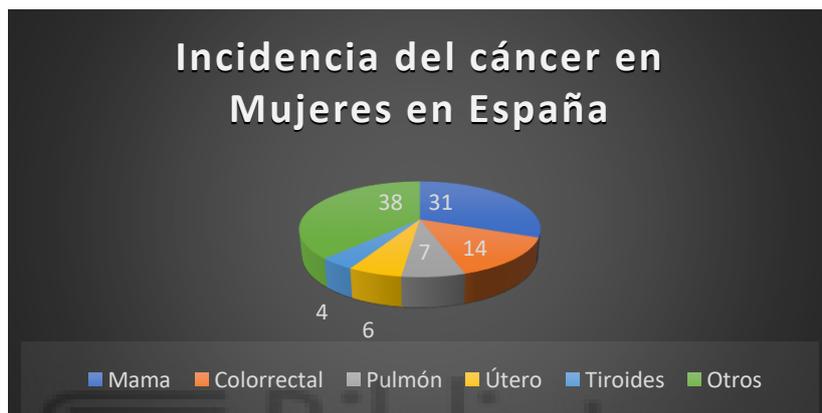


Figura 2. Incidencia del Cáncer en Mujeres en España. Elaboración propia.
Fuente: Ministerio de Sanidad, 2023 (2).

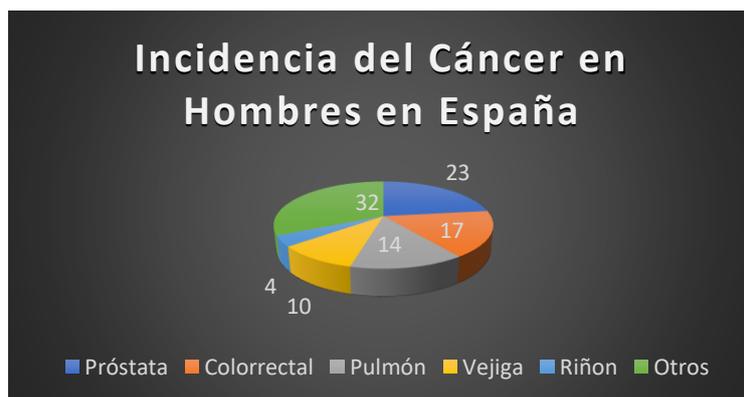


Figura 3. Incidencia del Cáncer en Hombres en España. Elaboración propia.
Fuente: Ministerio de Sanidad, 2023 (2).

Para el año 2019 se reportó que las neoplasias son una de las principales causas de decesos en España, con una incidencia de 218 decesos por cada 100.000 individuos (2).

Dentro de los mecanismos del desarrollo de neoplasias se encuentran:

- Mutaciones a nivel molecular de tipo hereditarias o adquiridas mediante factores ambientales
- Mutaciones específicas que inducen la activación o inactivación de oncogenes
- Alteración de las vías de señalización celular implicadas en los procesos de diferenciación, proliferación y apoptosis, tales como: *“la vía del receptor de tirosina quinasa (RTK), la vía PI3K/AKT/mTOR, y la vía MAPK/ERK”*
- La inducción de la angiogénesis y síntesis de factores, tales como *“el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)”* (3).

Así mismo, la literatura indica que existen ciertos receptores implicados en el desarrollo del cáncer, dentro de los cuales se encuentran: receptores de Tirosina Quinasa (HER2/neu, EGFR o receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico), receptores de esteroides (receptor estrogénico y de progesterona), receptores de hormonas androgénicas, o el receptor de la prolactina, entre otros. El conocimiento de los mecanismos y receptores implicados (biomarcadores) en la enfermedad del cáncer es indispensable para el desarrollo de tratamientos dirigidos, por lo que se incluyen grupos farmacológicos como los inhibidores de la angiogénesis (anticuerpos monoclonales) y las terapias hormonales (moduladores selectivos del receptor de estrógenos e inhibidores de la

aromatasa). Sin embargo, el manejo de la patología sigue siendo una barrera para los sistemas de salud en la comunidad europea, especialmente en España debido a su alta incidencia (4).

1.2 Terapias y tratamientos anticancerígenos

Dentro de las terapias convencionales para el manejo del cáncer se encuentran: los tratamientos hormonales, la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, las cuales tienen enfoques específicos, pero que a su vez requieren el uso combinado de las mismas para incrementar la posibilidad de su eficacia.

La cirugía es uno de los tratamientos más antiguos y tiene como objetivo principal eliminar el tumor y, en algunos casos, los tejidos cercanos afectados. Se clasifica en diferentes tipos según su enfoque: curativa, cuando busca erradicar el tumor completamente; adyuvante, para prevenir la recurrencia del cáncer tras la cirugía; y paliativa, cuando se busca aliviar los síntomas en etapas avanzadas de la enfermedad. Aunque es eficaz en tumores localizados, la cirugía puede conllevar riesgos asociados a la operación y a la recuperación, como infecciones y complicaciones postoperatorias.

La quimioterapia consiste en el uso de fármacos para destruir las células cancerosas o inhibir su crecimiento. Se divide en varios grupos farmacológicos principales según su mecanismo de acción, entre los que se pueden destacar:

- Alquilantes: como el cisplatino y la ifosfamida, que dañan el ADN de las células cancerosas, impidiendo su división
- Antimetabolitos: como el metotrexato y la fluorouracilo (5-FU), que interfieren en la síntesis de ADN y ARN, esencial para la proliferación celular.
- Inhibidores de la topoisomerasa: como etopósido y doxorubicina, que inhiben las enzimas necesarias para la replicación y transcripción del ADN.
- Agentes antimicrotúbulos: como paclitaxel y vincristina, que afectan la formación de microtúbulos, componentes esenciales para la división celular.

- Quimioterapia dirigida: como el trastuzumab, que se utiliza para tratar cánceres con características genéticas específicas, como el cáncer de mama HER2 positivo (5).

La quimioterapia puede ser utilizada en diferentes etapas, como neoadyuvante (antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor), adyuvante (después de la cirugía para eliminar posibles células cancerosas restantes) o paliativa (para controlar síntomas en etapas avanzadas). Los efectos adversos comunes incluyen fatiga, caída del cabello, náuseas, y un mayor riesgo de infecciones debido a la disminución de las defensas del cuerpo.

La radioterapia es otro de los tratamientos convencionales utilizados contra el cáncer, mediante el uso de la radiación de alta frecuencia, clasificada en externa e interna. Dentro de los eventos adversos que se evidencia en la radioterapia se encuentran: afectaciones a tejidos, irritación y fatiga. En otros casos los pacientes son manejados mediante la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y paliativa, con efectos adversos, tal como: riesgo a padecer infecciones, fatiga, pérdida del cabello y náuseas.

La terapia hormonal utilizada para el bloqueo y alteración hormonal que influye en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer incluye inhibidores de aromatasa y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos y agonistas de la hormona de gonadotropina (GnRH). Esta terapia presenta algunos efectos adversos tales como la aparición de síntomas parecidos a los que acontecen durante la menopausia y disfunción sexual. Así mismo, se evidencian alternativas con el uso de tratamientos biológicos, fundamentado en el uso del sistema inmune para mejorar la respuesta inmunológica del paciente.

Aunque los tratamientos convencionales como la cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal han demostrado ser efectivos en el manejo del

cáncer, presentan limitaciones importantes, entre ellas efectos adversos significativos y una acción no selectiva que compromete también a las células sanas. Esto ha generado la necesidad de desarrollar terapias dirigidas capaces de identificar biomarcadores específicos del tejido tumoral, permitiendo así una intervención focalizada sobre células malignas. Marcadores como HER2, EGFR y receptores hormonales (estrogénico, progesterona y androgénico) han facilitado el diseño de tratamientos enfocados en rutas moleculares definidas, mejorando la especificidad y reduciendo efectos colaterales no deseados. En este contexto, investigaciones recientes sobre el papel regulador de los microARN, en particular el microARN-34, están abriendo nuevas vías para terapias que actúan en mecanismos moleculares aún más específicos. La nanomedicina, por ejemplo, emerge como una herramienta innovadora que permite la administración focalizada de agentes terapéuticos anticancerígenos y la utilización de tecnologías avanzadas como el microARN-34, cuyo rol como supresor tumoral es clave en el control de la proliferación celular. Esta estrategia representa un avance hacia tratamientos más selectivos y eficaces, con menor incidencia de efectos secundarios y una respuesta terapéutica optimizada en el paciente. Así, se establece un puente conceptual entre las terapias convencionales y las dirigidas, introduciendo la relevancia de la nanomedicina y el microARN-34 en el desarrollo de tratamientos altamente específicos y personalizados.

La nanomedicina es una de las terapias innovadoras utilizadas para el tratamiento de enfermedades como el cáncer mediante la comprensión de los procesos fisiopatológicos que influyen en el origen y flujo de la enfermedad. Los nanosistemas utilizados para la liberación de fármacos se han creado con el fin de mejorar la vía de suministro al paciente, así como la biodisponibilidad y el perfil de la liberación de la molécula activa. Por lo que el fin de la nanomedicina es brindar sistemas para la liberación del fármaco que puedan identificar cual es el punto blanco o destino, siendo una herramienta de terapia selectiva.

Uno de los enfoques recientes en la nanomedicina para el tratamiento del cáncer se basa en el uso del microARN-34 (miR-34). Este microARN tiene un

papel importante en la regulación de varios procesos celulares, como el control del crecimiento celular, la migración y la muerte celular programada, que son esenciales para evitar que las células cancerosas se desarrollen y se diseminen por el cuerpo. miR-34 actúa como un supresor de tumores, ya que bloquea la expresión de ciertos genes que promueven el crecimiento de las células cancerígenas.

La optimización del diagnóstico y tratamiento del cáncer es, por lo tanto, un tema muy relevante en las líneas de investigación actuales, con un elevado impacto para los sistemas sanitarios. Una de las nuevas tecnologías que se han investigado y desarrollado recientemente es la aplicación de la nanotecnología mediante la mejora del conocimiento del mecanismo de microARN-34, miR-34. Este microARN se encuentra alterado en pacientes con cáncer y se sugiere que se comportaría como un supresor de las neoplasias por su actividad sinérgica, también conocida como *“supresor de tumores p53”* y *la regulación de más de 30 oncogenes*. Por todo ello, el MRX 34 sería el primero producto farmacéutico dirigido a las células tumorales fundamentado en miR-34a, diseñado para restaurar la función de este supresor tumoral en células cancerígenas. Su formulación consiste en liposomas, que son nanopartículas lipídicas utilizadas para mejorar la entrega y protección del miARN en el cuerpo, permitiendo su administración por vía intravenosa. El mecanismo de acción de MRX-34 se centra en la restauración de la función del miR-34a, que regula negativamente la proliferación celular, así mismo promueve la apoptosis e inhibe la invasión tumoral (6).

En la figura 4 se reflejan los mecanismos de acción del fármaco MRX-34 en el tratamiento del cáncer. MRX-34 es indispensable en la inhibición del desarrollo y crecimiento de células tumorales, particularmente a través de su influencia en la transición epitelio mesenquimal (EMT), un proceso clave en la invasión y metástasis tumoral. Al actuar sobre las vías de señalización de p53 y los factores transcripcionales de EMT, miR-34 regula la expresión de genes que controlan la proliferación y apoptosis celular, funcionando como un supresor tumoral. MRX-34 se encuentra en fase 1 de los ensayos clínicos y es

desarrollado por Mirna Therapeutics Inc., en colaboración con TargomiRs, siendo comparado con otros microARNs, como el miR-116 y miR-Rxlet 7, que también son candidatos prometedores para terapias anticancerígenas.

MRX-34 es una formulación de tipo liposomal similar a la acción ejercida por la terapia de miRNA-34a, usada actualmente en el tratamiento del cáncer, mediante la regulación de la expresión de oncogenes como: CD44, NOTCH1, WNT 1/3, BCL2, CDK4/6, PDGFR- α , MEK1 y MET. La teoría y estudios indican que los tratamientos dirigidos mediante miR34a suministrados a partir de diversos vehículos, dentro del cual se encuentra el tipo liposomal, pueden llegar a inhibir la proliferación de células cancerosas (bloqueo de la metástasis) y aumentar los años de supervivencia de los pacientes.

Por lo tanto, se presenta a la nanomedicina como una estrategia innovadora que utiliza sistemas nanoestructurados para mejorar la entrega y biodisponibilidad de los fármacos, así como su capacidad para dirigirse selectivamente a las células tumorales, lo que optimiza el tratamiento, siendo MRX-34, una excelente opción terapéutica al combinar su potencial como supresor tumoral con las ventajas de la nanomedicina, que permite la administración dirigida y eficiente del microARN a las células cancerígenas. Esto se debe a que, miR-34 puede unirse al gen Notch4, clave en el inicio de algunos tipos de cáncer, y al hacerlo, inhibe la proliferación celular y favorece la adhesión entre las células tumorales, lo que contribuye a inhibir el proceso de metástasis (7-10).

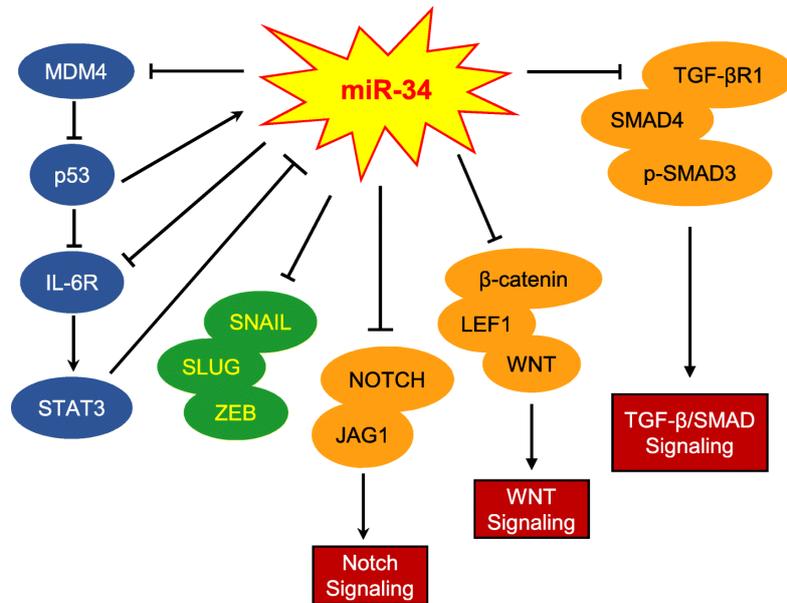


Figura 4. Acción de miR-34 en el control negativo de la EMT para el desempeño de la supresión de tumores

Por tanto, este trabajo pretende analizar los avances recientes en nanomedicina aplicada al tratamiento específico del cáncer, con un enfoque particular en el desarrollo de MRX-34, una novedosa estrategia terapéutica basada en la modulación del microARN-34. La investigación se centrará en la capacidad de MRX-34 para mejorar la biodisponibilidad y el perfil de liberación de agentes activos, optimizando su administración directa a células neoplásicas. Asimismo, se evaluará el potencial de MRX-34 en la inhibición del crecimiento tumoral y en la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Finalmente, se discutirá la relevancia de estos avances para expandir las opciones terapéuticas en oncología, destacando cómo la nanomedicina tiene el potencial de revolucionar los enfoques actuales en tratamientos dirigidos contra el cáncer.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Describir los avances de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer mediante la aplicación de MRX-34.

2.2. Objetivos específicos

Describir el desarrollo y caracterización de la nanomedicina basada en el miR-34 a través del MRX-34

Enunciar la importancia de los avances de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer.

Evaluar la eficacia y seguridad del MRX-34 utilizado en la nanomedicina para el tratamiento del cáncer.

3. Metodología

3.1. Diseño

Se presenta un diseño de estudio descriptivo de revisión narrativa basada en la metodología PRISMA que tiene como fin la recopilación de información relacionada con el uso de MRX-34, un avance de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer.

3.2. Fuente de obtención de datos y ecuaciones de búsqueda

- Se utilizaron las bases de datos de PubMed, Medline, Scopus y el buscador de Google académico para la búsqueda de la información mediante el ingreso de la ecuación de búsqueda establecida con las palabras clave: MRX-34, Nanomedicina, Tratamiento, Cáncer (convertidas en sus respectivos descriptores en ciencias de la salud) y el uso de los operadores booleanos: AND y OR, descrita a continuación: (MRX-34) AND (Nanomedicine) AND (Treatment) AND (Cancer)

Tabla 1. Descriptores en ciencias de la salud

Palabra clave	DeCS	MeSH	Descriptor
Nanomedicina	Nanomedicina	Nanomedicine	<i>“Rama de la medicina relacionada con la aplicación de la NANOTECNOLOGÍA a la prevención y el tratamiento de enfermedades. Abarca la monitorización, la reparación, la construcción y el control</i>

			<i>de sistemas biológicos humanos a nivel molecular, merced a la utilización de nanodispositivos y NANOESTRUCTURAS concebidos mediante ingeniería” (11)</i>
Cáncer	Neoplasias	Neoplasms	<i>“Crecimiento anormal y nuevo de tejido. Las neoplasias malignas muestran un mayor grado de anaplasia y tienen la propiedad de invasión y metástasis, comparados con las neoplasias benignas” (12)</i>
miR 34	miR 34	miR 34	<i>“ARN bicatenarios pequeños, no codificadores de proteínas, con una longitud de 21-25 nucleótidos, que son formados a partir de transcritos génicos de microARN de simple hélice por la misma ribonucleasa III, Dícer, que produce ARN interferentes pequeños” (13)</i>

3.3. Selección final de resultados

La declaración PRISMA, aplicada a revisiones de tipo sistemáticas y que se ha seguido para la elaboración de la búsqueda bibliográfica en este trabajo, es dependiente de 3 fases bien marcadas (Figura 5), dentro de las cuales se encuentran:

1. Fase I: identificación de la cantidad de registros dependientes del número de búsquedas realizadas, contando con un total de 3 colecciones de búsquedas, de las cuales se procede a la eliminación de los documentos que se encuentran por duplicado.
2. Fase II: el cribado del material seleccionado de las fases anteriores, de la cual se procede a la lectura del título y resumen, donde se excluyen aquellos documentos que no son relevantes para la investigación.
3. Fase III: La elección del material denominado como idóneo, los cuales son electos a partir de la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión.

3.3.1. Criterios de inclusión

Los preceptos de inclusión previamente establecidos permitieron la elección del material idóneo, entre los que se encuentran:

- Elección de los artículos científicos de tipo: experimental, casos clínicos y retrospectivos.
- Artículos científicos que permitan la descripción de los avances de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer mediante la aplicación de MRX-34.
- Artículos científicos publicados desde el año 2014 en adelante.

- Artículos científicos con acceso completo al material de investigación.

3.3.2. Criterios de exclusión

Los preceptos de exclusión previamente establecidos permitieron la elección del material idóneo, entre los que se encuentran:

- Material bibliográfico de tipo teórico, tales como: manuales o guías clínicas.
- Material bibliográfico con acceso restringido, mediante los recursos electrónicos de la biblioteca de la UMH.

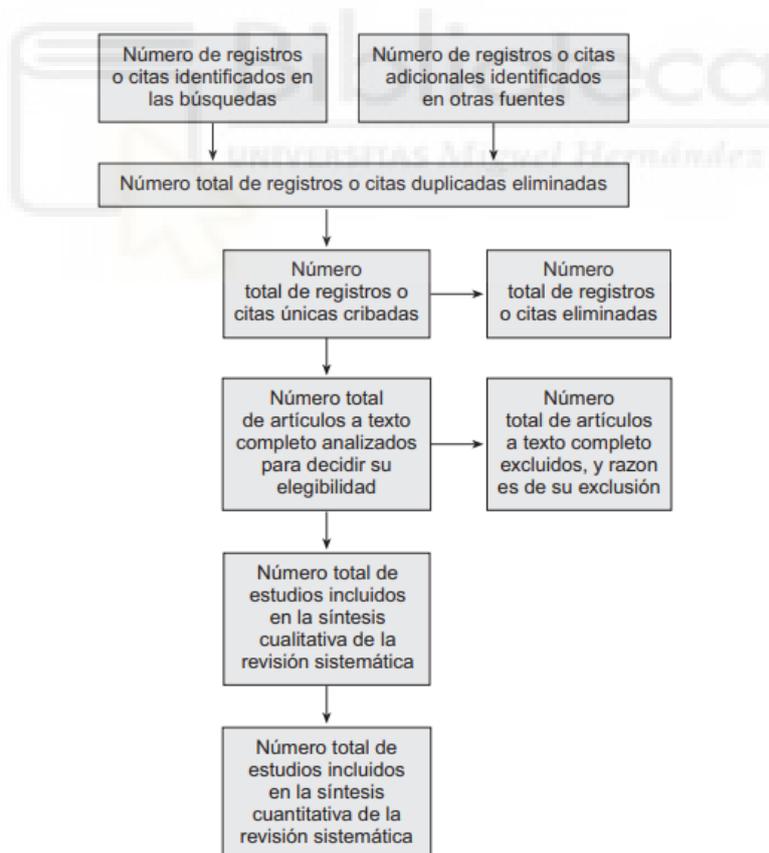


Figura 5. Fases de la declaración PRISMA (14)

3.4. Tratamiento de la información

Mediante la aplicación de la declaración PRISMA, se llevó a cabo una búsqueda, análisis y elección del material bibliográfico denominado como idóneo, seleccionados por los criterios de inclusión y exclusión establecidos en los apartados 3.2 y 3.3.

La búsqueda del material bibliográfico incluyo a los articulo científicos de los últimos 10 años de producción científica, mediante el uso e ingreso de las ecuaciones de búsqueda que incluye información sobre los avances de la nanomedicina para el tratamiento específico del cáncer mediante la aplicación de MRX-34.



4. Resultados

4.1. Flujograma PRISMA

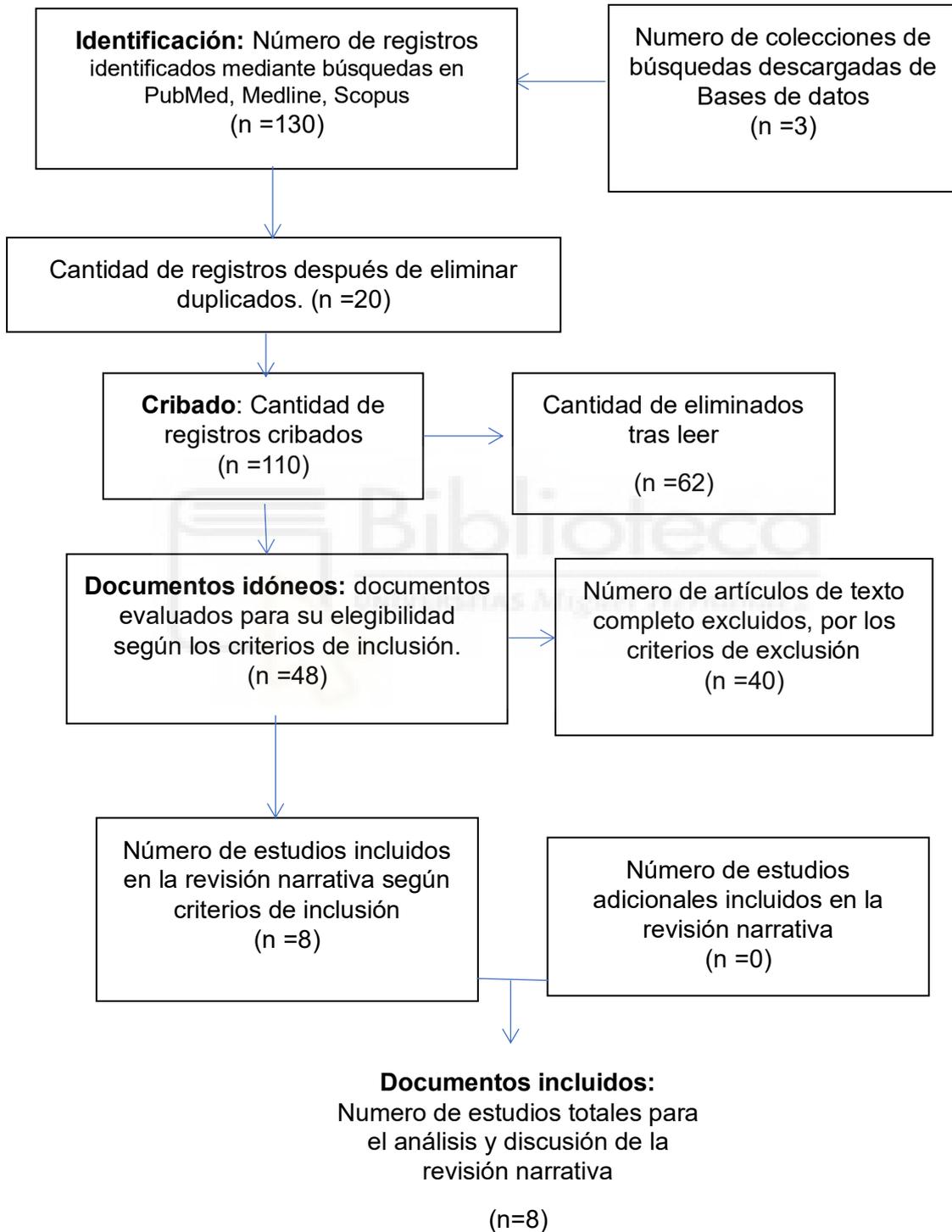


Figura 6. Resultados de la revisión narrativa (27)

4.2. Relevancia del estudio

La búsqueda inicial desarrollada en la base de datos Scopus reflejó un total de 30 documentos mediante el ingreso de la ecuación: (MRX-34) AND (Nanomedicine) AND (Treatment) AND (Cancer), de los cuales 14 documentos correspondían a artículos científicos de los últimos 12 años y se evidencian 8 documentos de artículos de investigación de los últimos 5 años (Figura 6).



Figura 7. Línea de investigación desde el año 2000 hasta el 2024. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.

Respecto a la relevancia de la línea de investigación por países se evidenció que países como China presentan un total de 7 documentos en toda la línea de tiempo que se muestra en la figura 8, seguido de países como Estados Unidos, Italia, Hong Kong y Australia, en ese orden decreciente (Figura 7).

Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.

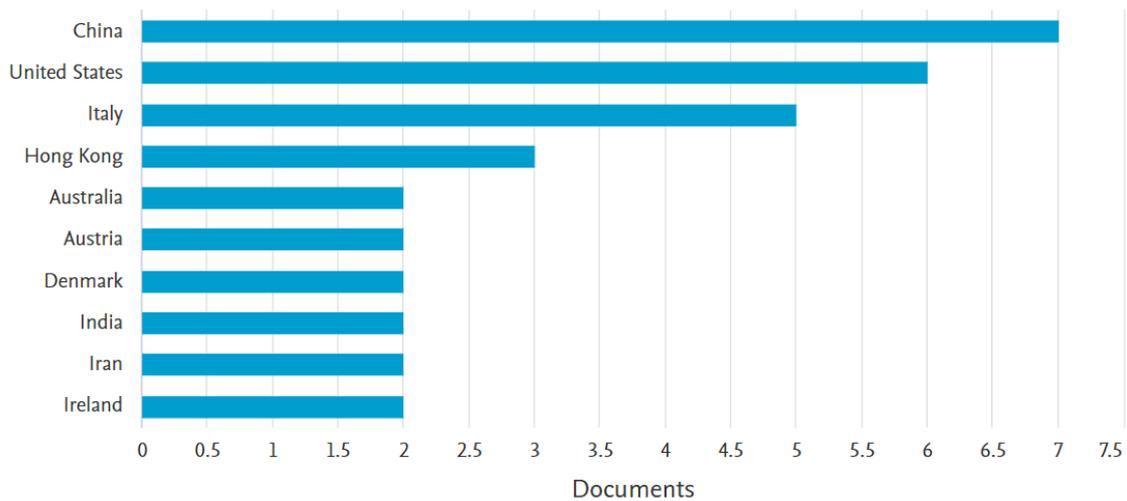


Figura 8. Relevancia de la línea de investigación por países. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.

La distribución por tipo de documento de investigación refleja que el 50% de los documentos (n=15) corresponden a artículos científicos, el 30% a revisiones bibliográficas y sistemáticas, y el 20 % a libros y otro tipo de documentos (Figura 9)

Documents by type

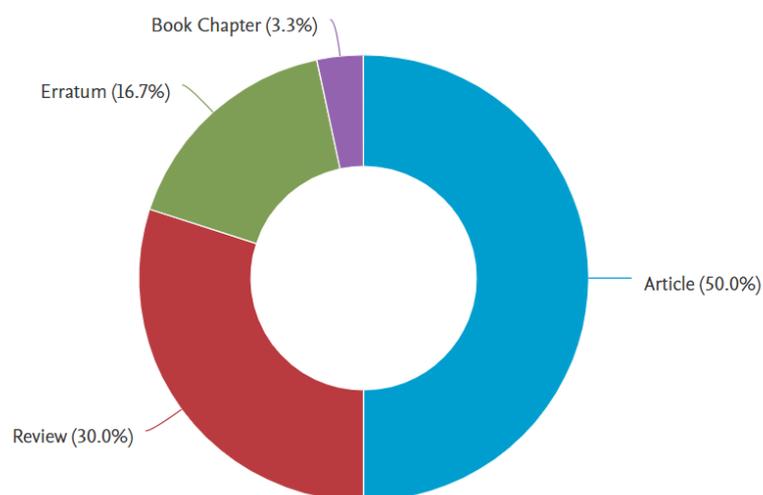


Figura 9. Distribución por tipo de documentos científicos. Fuente: metaanálisis a partir de Scopus.

4.3. Evidencia científica

4.3.1 Desarrollo, Caracterización y Eficacia del MRX-34 a través de Estudios Básicos

El desarrollo y caracterización del MRX-34 se fundamentan en estudios preclínicos in vitro e in vivo, los cuales han demostrado su potencial como tratamiento dirigido contra el cáncer.

Estudios in vitro:

- **Cortez et al., (2016)** llevaron a cabo estudios en líneas celulares tumorales para determinar el mecanismo de acción de MRX-34. El estudio indicó que MRX34, es una terapia eficaz para el manejo del “cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)”, debido a que posee la capacidad de modular la “regulación del PDL1” mediante la vía “p53/miR-34”. El suministro de moléculas de MRX34 incrementaron la “infiltración de linfocitos T CD8+”, reduciendo las células CD8+ PD1+, lo que puede llegar a mejorar la respuesta inmune antitumoral. Los autores sugieren que la terapia combinada con radioterapia (XRT) evidencian la acción sinérgica al incrementar la cantidad de células CD8+ y reducir la presencia de macrófagos y células T reguladoras (15).

- Autores como **Rupaimoole & Slack, (2017)** evaluaron la seguridad de la aplicación de MRX-4 como método terapéutico contra el cáncer, el cual es una línea de investigación prometedora que presenta un desafío debido a la toxicidad observada en ensayos clínicos previos. Durante el ensayo clínico de fase I de MRX34, se evidenciaron eventos adversos asociados con la toxicidad, lo que ocasiono el abandono del estudio. La toxicidad puede estar relacionada con la acumulación no controlada de miméticos de miRNA en los tejidos no deseados o por la activación de ciertas vías biológicas que desencadenan los eventos adversos. Esta circunstancia forma parte del desafío inherente al desarrollo de tratamientos con moléculas de RNA que mediante vidas de suministro liposomales pueden desencadenar una sobreexposición al compuesto.

Por lo que las líneas de investigación se han centrado en la mejora de los diseños terapéuticos a partir de MRX34, una de estas se basa en la determinación de las posibles moléculas que pueden estar actuando sinérgicamente con la molécula de mR34, por lo que los análisis se han enfocado en la maximización de eficiencia sin tener que arriesgar la seguridad del paciente. Rupaimoole & Slack (2017) llevaron a cabo el cribado de 10.000 moléculas pequeñas que pueden estar interactuando con miR34, las cuales poseen la capacidad de potenciar la acción que ejerce miR34 en el tratamiento contra el cáncer, sin incrementar la toxicidad que se ha visto evidenciada en estudios en fases clínicas. Los autores sugieren el desarrollo de terapias combinadas con miR34, indicando que se podría brindar un tratamiento más controlado y dirigido, mitigando el riesgo que reflejan los eventos adversos.

Las pruebas desarrolladas en ratones a nivel de laboratorio serían las mejores alternativas para la comprensión de *“las vías proapoptóticas activadas durante el tratamiento”*. Los autores concluyeron que MRX4 necesita de un enfoque de análisis cuidadoso debido a los resultados de toxicidad que ya se han evidenciado en ensayos clínicos previos, pero que teniendo en cuenta el potencial terapéutico que posee, lo ideal es que las líneas de investigación se enfoquen en el análisis y valoración de la farmacodinámica de la molécula.

En resumen, la seguridad de MRX-4 en el tratamiento del cáncer es un aspecto que requiere un enfoque cuidadoso y un diseño experimental refinado para evitar efectos tóxicos graves. Sin embargo, los avances en el cribado de moléculas pequeñas y las combinaciones sinérgicas ofrecen esperanzas de mejorar tanto la eficacia como la seguridad de estas terapias basadas en miRNA (16).

Estudios en modelos animales

- **Daige et al., (2016)** lograron demostrar que MRX34 incrementa de forma significativa *“los niveles de miR-34a en tumores hepáticos”*, mediante la reducción de la expresión génica *“de más de 600 genes”* asociados con la actividad tumoral, la evasión inmunológica y la proliferación. Por lo que MRX34 logró una regresión completa en un valor porcentual mayor al 70% de la muestra expuesta

al tratamiento. El uso de la terapia combinada con sorafenib evidenció una acción sinérgica, que mejora aún más el resultado y acción de la molécula (17).

- **Jung et al., (2016)** analizaron el efecto de MRX-34 en modelos de mieloma múltiple en ratones. El tratamiento intravenoso, administrado cinco veces por semana, redujo en un 30% los niveles de la proteína M y aumentó significativamente la tasa de supervivencia en comparación con los controles. Jung et al., (2016) sugieren que el uso de terapias de MRX34 es más eficiente en comparación con el uso de tratamiento como *bortezomib* y *lenalidomida*, donde la molécula evidencia una mejora significativa sobre las tasas de supervivencia, con un incremento sobre la esperanza de vida de la población muestras en comparación con el control (18).

Estos estudios preclínicos establecen las bases científicas para el desarrollo clínico de MRX-34, destacando su capacidad para modular oncogenes clave, inducir apoptosis y reducir la metástasis.

4.3.2 Caracterización, Eficacia y Seguridad clínica del MRX-34 en Diversos Tipos de Cáncer

El MRX-34 ha sido evaluado en estudios clínicos de fase I para diversos tipos de cáncer, con resultados que evidencian eficacia antitumoral, aunque limitada por las características iniciales de los ensayos y el tamaño de las muestras.

Estudios Clínicos

- Uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados en fase I lo reportan **Hong et al., (2016)**, realizando un análisis del tratamiento de MRX-34 aplicado a 99 pacientes con “*tumores sólidos refractarios*”, con dosificaciones de esquema 3+3 en un lapso diario o quincenal. El estudio incluyó el 53,53% de pacientes con otros tipos de neoplasias, 42,42% con cáncer hepatocelular, 2%

de pacientes con cáncer de células renales y 2% con melanoma acral. Los eventos adversos más comunes evidenciados por Hong et al., (2016) fueron: mialgias, anorexia, vomito, náuseas, dolor lumbar, fatiga, escalofríos y cuadros febriles, con anomalías clínicas como hiponatremia, neutropenia, AST elevada, trombocitopenia y linfocitopenia, por lo que se indujo a la prescripción de esteroides con el fin de reducir los eventos adversos evidenciados. El suministro del tratamiento de lapso diario (“QDx5”), reporto los mejores resultados en cuanto a la farmacocinética y seguridad del tratamiento con un incremento aproximado de AUC de “10 veces en el día 5 frente al 1”. La dosificación máxima tolerada en pacientes con cáncer hepatocelular fue de “70 mg/m²” y de “93 mg/m²” para pacientes “con tumores sólidos” sin cáncer hepatocelular. Además, se reportó una represión de la expresión de los oncogenes, dentro de los cuales se encuentran CTNNB1, HDAC1, BCL2 y FOXP1 (11). Hong et al., (2016), reportaron que 3 pacientes evidenciaron una respuesta parcial y 14 de estos lograron un estado de enfermedad estable con un lapso medio de 136 días. Por ello, los autores afirman que MRX-34 evidencia acción sobre la actividad del melanoma, cáncer de células renales y cáncer hepatocelular. Sin embargo, este estudio en el 2016 se encontraba en extensión desde la fase Ia, reportada por el mismo autor en el año 2020 (19,21).

- Otro estudio clínico realizado sobre el tratamiento de MRX-34 fue el desarrollado por **Beg et al., (2017)**, en 47 pacientes con “*tumores sólidos refractarios*” con lapso de supervivencia menor a los 3 meses, en dosificaciones 3+3, vía intravenosa en lapsos de 2 veces en la semana sobre “*ciclos de cuatro semanas*”. El ECA fase I, desarrollado en los países de República de Corea y Estados Unidos, donde la primera dosis fue de “10 mg/m²” con una disminución de la seguridad de “10 veces del nivel”, sin evidencia de eventos adversos con 9mg por cada kg en un análisis de toxicidad en dosificaciones repetidas realizadas a primates. Las dosificaciones se incrementaron a los valores de “20, 33, 50, 70, 93 hasta 124 mg/m²” según bosquejo de Fibonacci, donde los autores determinaron que la dosificación de “124 mg/m²” fue mayor a la dosificación *máxima tolerada*, por lo que se consideró el suministro de una dosificación media de “110

mg/m²". El tratamiento de MRX-34 fue suministrado vía intravenosa y el estudio no administró medicación previa en las dos primeras dosificaciones, sin embargo, ante la evidencia de eventos adversos como dolor a nivel de la espalda, rigidez, escalofríos y cuadros febriles, se suministró dexametasona de 10 mg a toda la población tratada desde el tercer incremento de la dosis, previo a los ciclos I y II de MRX-34. Los eventos adversos que se evidenciaron con mayor frecuencia fueron: diarrea, vómitos, anorexia, dolor lumbar, fatiga y cuadros febriles, así mismo se detectaron anomalías a nivel de laboratorio como trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hiponatremia, hiperglucemia y aumento de AST. La dosificación máxima que fue tolerada por los pacientes sin cáncer hepatocelular "fue de 110 mg/m²". Así mismo, se reportó que un individuo evidenció respuesta parcial durante 12 meses y 4 de estos con SD con un lapso igual o mayor a cuatro ciclos. Los autores calificaron las anomalías clínicas y los eventos adversos en grados II y I, respectivamente.

Según Beg et al., (2017) la dosificación máxima que es tolerada por pacientes sin cáncer hepatocelular es de "110 mg/m²" y la dosis para pacientes con cáncer hepatocelular es de "93 mg/m²" (20).

La farmacocinética mostró que la concentración de las muestras sanguíneas contra el tiempo presentó una variabilidad dependiente de los niveles de dosificación como se evidencia en la figura 10.

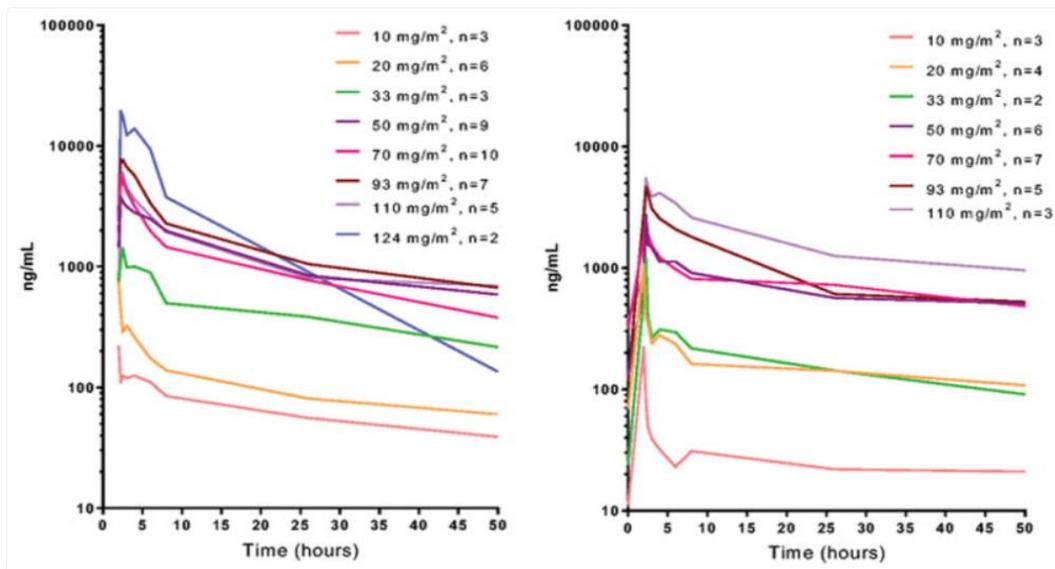


Figura 10. Farmacocinética de MRX-34: concentración en las muestras sanguíneas recogidas en diferentes puntos temporales.

Las gráficas presentan el valor medio de los niveles de dosis aplicadas de MRX-34 en muestras sanguíneas de pacientes con tumores sólidos refractarios, desde el primer hasta el día dieciocho. Este análisis fue realizado en el estudio de Beg et al. (2017), titulado “Phase I study of MRX-34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors”.

Beg et al. (2017) reportaron que el 75% de los pacientes a los cuales se les aplicó el tratamiento con MRX-34, presentaron 1 o más recidiva del tumor, con 1 respuesta parcial prolongada confirmada en un lapso de 12 meses previo a la SD después de IV ciclos suministrados de MRX-34, en un varón de 47 años, de origen asiático, que padecía carcinoma hepatocelular con VHB, el cual presento recidiva sobre el pulmón pasada “*la progresión con sorafenib*” (Figura 11).

Así mismo, Beg et al. (2017) reportaron que 6 pacientes presentaron estabilidad de la enfermedad [SD] como “su mejor respuesta general, incluido un colangiocarcinoma extrahepático durante 3 ciclos, un carcinoma colorrectal durante 4 ciclos, dos con CHC durante 4 y 7 ciclos, un leiomiocarcinoma durante 2 ciclos y un CPCNP durante 8 ciclos” (20)

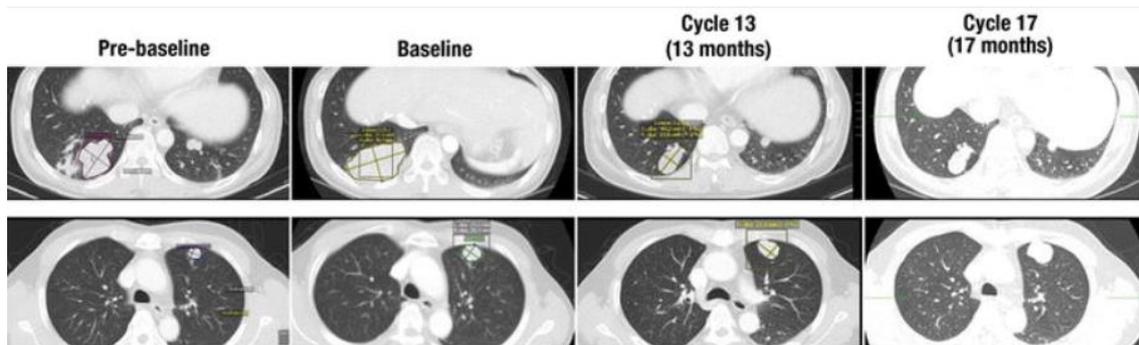


Figura 11. Respuesta parcial prolongada confirmada después de IV ciclos suministrados de MRX-34, en paciente con carcinoma hepatocelular con VHB. Fuente: Adaptado de Beg et al. (2017), “Phase I study of MRX-34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors”. *Oncol.* 2017;32(3):231-243.

- **Peltier et al., (2016)** analizaron la farmacodinámica de MRX-34 en células humanas. El estudio indicó que MRX34 presentó un alto nivel de eficiencia sobre la “expresión de genes diana en pacientes con cáncer durante un ensayo clínico de fase I (MRX34-101)”. Los autores observaron que la expresión de los genes diana de miR-34a sobre los glóbulos blancos se redujo de manera significativa pasadas las 24 horas de dar inicio al tratamiento. Esta reducción fue dependiente de la dosificación, lo que sugiere que la molécula de MRX34 posee una eficiencia dosis-dependiente, donde a mayores dosificaciones el resultado es un incremento en la inhibición de la expresión génica. Así mismo, se reportó que MRX34 ocasionó un aumento sobre la expresión de p21, “un gen supresor de tumores inducido por miR-34^a”, lo que respalda que es una molécula eficiente durante el proceso de modulación oncogénica. La farmacodinámica reporta que MRX34 es una molécula que se encuentra caracterizada por el potencial

para inducir la represión de genes asociados con procedimientos tumorales como: *“la proliferación, la metástasis y la evasión inmunológica”*. El incremento sobre la expresión de p21 sugiere que MRX34 podría tener acción antitumoral debida a la activación de genes supresores de tumores (22).

- **Hong et al., (2020)** en un estudio empírico fase I, determinaron y valoraron la dosificación óptima para el avance en la fase II del uso de MRX-34, aplicado a pacientes con *“tumores sólidos avanzados”*. El tratamiento fue aplicado en dosificaciones vía intravenosa de incremento en 3+3 (*“todos los días durante 5 días en ciclos de 3 semanas”*), después de la determinación de la fase II, más medicación previa vía oral de dexametasona. El tratamiento reportó eventos adversos en 85 individuos, dentro de los cuales se encuentran: cuadro febril, fatiga, escalofríos, disnea, náuseas y dolor de cuello y/o espalda. La dosificación estimada para la fase II fue de *“70 mg/m²”* en pacientes con neoplasia hepato-celular y *“93 mg/m²”* en pacientes con otros tipos de cáncer. Los estudios de farmacodinamia del MRX-34 evidenciaron que el suministro de miR-34 en las células cancerígenas y el proceso de modulación de la expresión de los oncogenes es dependiente de la dosificación sobre los glóbulos blancos (21).

El tratamiento con MRX-34 más la medicación previa con dexametasona se relaciona con una seguridad valorada como aceptable, la cual evidencia acción antitumoral en pacientes con *“tumores sólidos avanzados”* (20,21). Hong et al., (2020) en su ECA reportó que tres individuos evidenciaron respuesta parcial y dieciséis de estos con enfermedad estable con un lapso igual o mayor a cuatro ciclos. Los autores afirmaron que el uso de MRX-34, más la medicación previa de dexametasona evidenció un perfil toxicológico aceptable en el gran porcentaje de la población muestra, sin embargo, el estudio no avanzó a la siguiente fase debido a los importantes eventos adversos fuertes y el deceso de 4 pacientes asociado a alteraciones inmunitarias (21).

Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos

A) Estudios Básicos

Autor/año	Tipo de investigación	Enfoque	Métodos	Resultados relevantes
Cortez et al., (2016)	Estudio empírico, Fase de laboratorio. Líneas celulares tumorales humanas, seleccionando específicamente líneas celulares con p53 tipo salvaje como A549 o H460.	Determinar que <i>"PDL1 está regulada por p53 a través de miR-34"</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Selección de líneas celulares p53 tipo salvajes • Análisis por Western blotting • Ensayos de luciferasa 	Determinaron un mecanismo nuevo mediante el cual <i>"la evasión inmunitaria tumoral está regulada por el eje p53/miR-34/PDL1"</i> (24)
Daige et al., (2016)	Estudio empírico, Fase de laboratorio Modelos de Cáncer hepático en ratones machos inmunodeficientes.	Valorar la eficiencia o acción de MRX34 como una terapia potencial para el cáncer, <i>"específicamente en modelos de cáncer de hígado (CHC)"</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de actividad biológica de MRX34 a partir de qRT-PCR y análisis de ARNm. • Medición de eficiencia a partir de niveles séricos de AFP y pesos tumorales recuperados. 	La aplicación de MRX34 incrementa significativamente los niveles presentes de miR-34 ^a en neoplasias hepáticas, y mitiga más de 600 ARNm en un aproximado del 30% (25)
Jung et al., (2016)	Estudio empírico, Fase de laboratorio Ratones inmunodeficientes, típicamente ratones SCID o nude, que son adecuados para la xenoinjertación de células tumorales humanas debido a su falta de respuesta inmune.	Valorar la eficacia de MRX34 como tratamiento para el mieloma múltiple (MM) en modelo de animales.	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis en <i>"líneas celulares de mieloma múltiple (LP1, MOLP-8 y U266) y ratones NRG (NOD-Rag1null IL2rgnull CB-17 SCID)"</i> • Los ratones fueron tratados con diversas dosificaciones (0,3 mg/kg y 1 mg/kg) suministrado por vía intravenosa cada 5 veces semana. • Valorar la supervivencia, niveles de proteína M y marcador de la actividad del MM. 	Reducción del 30% de niveles de proteína M. MRX34 evidenció una mejora significativa sobre la supervivencia versus la población control (26).

<p>Rupaimoole & Slack, (2017)</p>	<p>Estudio empírico, Fase de laboratorio Líneas celulares derivadas de tumores humanos como HepG2 o Huh7 (Cáncer de hígado), Cáncer de Pulmón como A549 y H1299.</p>	<p>Mejorar la eficacia y toxicidad a nivel terapéutico del miR-34 en el tratamiento del cáncer.</p>	<p><i>“cribado de alto rendimiento con una biblioteca de 10,000 moléculas pequeñas, tinción nuclear y recuento celular”.</i></p>	<p>Se encontraron 2 compuestos que potencian el efecto que ejerce miR34, respecto al aumento significativo de la apoptosis en células tumorales (23).</p>
--	--	---	--	---



B) Estudios Clínicos

Autor/año	Población (n° Pacientes)	Tipo de estudio	Dosificación recomendada	Seguridad	Eficacia	Resultados relevantes
Hong et al., (2016)	99 pacientes con "tumores sólidos refractarios" y Cáncer hepatocelular.	ECA, Fase I	Pacientes con cáncer hepatocelular fue de "70 mg/m ² " y de "93 mg/m ² " para pacientes "con tumores sólidos" sin cáncer hepatocelular, más suministro previo de esteroides.	-Eventos adversos: mialgias, anorexia, vomito, náuseas, dolor lumbar, fatiga, escalofríos y cuadros febriles. -Anomalías clínicas como: hiponatremia, neutropenia, AST elevada, trombocitopenia y linfocitopenia.	3 pacientes evidenciaron una respuesta parcial y 14 de estos lograron un estado de enfermedad estable con un lapso medio de 136 días.	evidencia de acción antitumoral al cáncer hepatocelular, cáncer de células renales y cáncer melanoma.
Beg et al., (2017)	47 pacientes con "tumores sólidos refractarios"	ECA, Fase I	la dosificación máxima que es tolerada por pacientes con tumores sólidos sin cáncer hepatocelular es de "110 mg/m ² " y la dosis para pacientes con cáncer hepatocelular es de "93 mg/m ² ", más tratamiento previo con dexametasona.	-Eventos adversos: diarrea, vómitos, anorexia, dolor lumbar, fatiga y cuadros febriles. -Anomalías a nivel de laboratorio: trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hiponatremia, hiperglucemia y aumento de AST.	6 pacientes con enfermedad estable, pasados los ciclos de aplicación del tratamiento con MRX-34.	Reporte de seguridad valorada como aceptable y evidencia de acción antitumoral.

<p>Hong et al., (2020)</p>	<p>85 pacientes con "tumores sólidos refractarios"</p>	<p>ECA, Fase la</p>	<p>-La dosificación estimada para la fase II fue de "70 mg/m²" en pacientes con neoplasia hepatocelular y "93 mg/m²" en pacientes con otros tipos de cáncer, más medicación previa con dexametasona. -Deceso de 4 pacientes por fallas inmunitarias.</p>	<p>Eventos adversos: cuadro febril, fatiga, escalofríos, disnea, náuseas y dolor de cuello y/o espalda.</p>	<p>tres individuos evidenciaron respuesta parcial y dieciséis de estos con enfermedad estable (SD).</p>	<p>Reporte de seguridad valorada como aceptable y evidencia de acción antitumoral.</p>
<p>Peltier et al., (2016)</p>	<p>Pacientes con tumores malignos avanzados.</p>	<p>Ensayo clínico fase I</p>	<p>suministro intravenoso de MRX34 administradas todos los días durante 5 días en la primera semana, seguido de un descanso de 2 semanas, con ciclo de 21 días.</p>	<p>No se evidencian efectos adversos.</p>	<p>Eficacia en la represión de los genes diana regulados por miR-34a en los glóbulos blancos humanos.</p>	<p>La aplicación de MRX34 ocasionó una supresión dosis-dependiente de los genes diana los cuales están regulados por miR-34a en los glóbulos blancos humanos (22)</p>

5. Discusión

Los resultados de las investigaciones reportan que MRX34 posee la capacidad de modular la expresión de genes clave como CD44, NOTCH1, WNT 1/3, BCL2, CDK4/6, PDGFR- α , MEK1 y MET. Las características farmacodinámicas del tratamiento indican que la aplicación de miRNA-34a en las células cancerígenas ocasiona que se inicie el proceso de apoptosis, inhibiendo a su vez el proceso de proliferación celular, lo que genera un impacto positivo sobre la progresión del cáncer y bloquea la metástasis. Sin embargo, aun los resultados evidencian controversias sobre la dosis recomendada, teniendo en cuenta que aún se requieren estudios que valoren la sinergia entre MRX34 y otras moléculas que podrían estar potenciando su acción, así como el tipo de cáncer al cual va dirigido el tratamiento. Por tanto, se puede inferir que la respuesta terapéutica depende de la dosificación suministrada, así como de los genes involucrados en el desarrollo de la patología.

Los estudios han puesto en evidencia en términos de farmacodinámica que MRX34 influye sobre la expresión de varios oncogenes los cuales pueden variar dependiendo del genoma del paciente. Este sería el caso de la modulación genética de CD44 y BCL2, en la cual la eficiencia depende del tipo de neoplasia a tratar. Teniendo en cuenta que la variabilidad genética de los pacientes influye sobre la respuesta a la terapia de MRX34, se puede indicar la necesidad de la identificación de biomarcadores que permitan la personalización del tratamiento y la mejora de la eficacia.

En términos de seguridad, los efectos adversos que han acontecido en los ensayos clínicos realizados han sido una de las principales limitaciones y desafíos dada la toxicidad que presenta el suministro de MRX34, destacando: cuadros febriles, escalofríos, dolor lumbar, vómitos, fatiga, mialgias, anorexia, alteración de los componentes sanguíneos que ocasionan neutropenia, linfocitopenia o trombocitopenia. Así mismo, la toxicidad hepática ha sido el principal evento adverso que ha ocasionado la interrupción de los ensayos clínicos en fase I, por lo que algunos estudios han incluido el análisis de terapias

combinadas que permitan reducir los eventos adversos que presenta el tratamiento.

Los estudios muestran evidencia en el tratamiento de diversos tipos de neoplasias, tales como mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular y melanomas, los cuales han puesto en evidencia que MRX34 influye sobre la inhibición de la proliferación celular y mejora la tasa de supervivencia tanto en animales como en algunos pacientes.

Sin embargo, a pesar de los avances iniciales, aún se necesita más investigación para evaluar si MRX-34 puede ser una estrategia terapéutica eficaz y segura a largo plazo. El potencial de MRX-34 para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos es significativo, pero se debe seguir investigando su seguridad, dosis óptima y posibles efectos secundarios. Es crucial llevar a cabo estudios clínicos más amplios y con seguimiento a largo plazo para validar los beneficios terapéuticos en diversos tipos de cáncer y en poblaciones de pacientes más amplias, incluyendo aquellos con tumores resistentes a tratamientos convencionales.

En cuanto a las perspectivas futuras, se deben explorar también combinaciones de MRX-34 con otras terapias (como la quimioterapia o la inmunoterapia), lo cual podría potenciar la respuesta inmune antitumoral y mejorar los resultados clínicos en los pacientes. Además, la investigación en torno a biomarcadores que puedan predecir qué pacientes responderían mejor al tratamiento es un área crítica para personalizar las terapias y optimizar la eficacia de MRX-34.

6. Conclusiones

- La evidencia científica reporta resultados relevantes referentes a la eficacia de MRX34 como tratamiento anticancerígeno, debida a la capacidad de modular la expresión de oncogenes clave involucrados en el cáncer como CD44, NOTCH1 y BCL2.
- Mediante el suministro de MRX34 se logra la reducción de la proliferación celular y la metástasis, con un impacto positivo sobre las tasas de supervivencia de modelos de animales y en algunos casos de pacientes.
- La respuesta terapéutica es dependiente de la dosis suministrada, así como del tipo de neoplasia a tratar, por lo que se requiere de la personalización del tratamiento a partir del perfil genético del paciente, que permita la maximización de la eficacia.
- La seguridad del tratamiento aun representa un desafío ya que se evidencian eventos adversos graves como la toxicidad hepática y los trastornos del sistema inmune, que se han convertido en una limitación en el progreso de los ensayos clínicos. Así mismo algunos autores sugieren la valoración de la sinergia entre MRX34 y otras moléculas que podrían estar potenciando su acción.

Referencias bibliográficas

1. Instituto Nacional de Estadísticas, INE. [Online].; 2024 [cited 2024 septiembre 10. Available from: https://ine.es/infografias/infografia_enfermos_cancer.pdf.
2. Ministerio de Sanidad Española. European Cancer Inequalities Registry. [Online].; 2023 [cited 2024 septiembre 10. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/cancer/docs/Espana_perfiles_nacionales_cancer_2023_ES.pdf#:~:text=Las%20tas%20estimadas%20de%20incidencia%20y%20mortalidad%20del,cifra%20inferior%20a%20la%20media%20de%20la%20UE.
3. García-Ruiz JC, Muñoz-Callejas A, Sánchez-Madrid F. Señalización intracelular de los procesos angiogénicos en oncohematología. Med Clin (Barc). 2008;130(15):585-90.
4. González-Angulo AM, Morales-Vásquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Adv Exp Med Biol. 2007;608:1-22.
5. Gómez HL. Quimioterapia: Concepto, Clasificación, Mecanismo de Acción y Farmacología. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2014.
6. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2017;35(2):180-8.
7. Zhang L, Liao Y, Tang L. MicroRNA-34 family: a potential tumor suppressor and therapeutic candidate in cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2019;(38).

8. Rokavec M, Li H, Jiang L, Hermeking H. The p53/miR-34 axis in development and disease. *Journal of molecular cell biology*. 2014; 6(3).
9. Imani S, Wu RC, Fu J. MicroRNA-34 family in breast cancer: from research to therapeutic potential. *Journal of Cancer*. 2018; 9(20).
10. Das N, Tripathi N, Khurana S. Micro RNA mimics and antagonists. *Int. J. Sci. Technol. Res.* 2015;(4).
11. BIREME. Descriptores en ciencias de la salud. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre 14. Available from: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=51270&filter=ths_termall&q=nanomedicina.
12. BIREME. Descriptores en ciencias de la salud. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre 14. Available from: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=9562&filter=ths_termall&q=cancer.
13. BIREME. Descriptores en ciencias de la salud. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre 14. Available from: https://decs.bvsalud.org/es/ths?filter=ths_termall&q=MRX+34.
14. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*. 2010; 135(11).
15. Cortez MA, Ivan C, Zhou P, Wu X, Ivan M, Calin GA, et al. PDL1 regulation by p53 via miR-34. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(1):djv303.

16. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(3):203-222.
17. Daige CL, Wiggins JF, Priddy L, Nelligan-Davis T, Zhao J, Brown D. Systemic delivery of a miR34a mimic as a potential therapeutic for liver cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(10):2352-60.
18. Jung H, Won J, Kim H, Lee MA, Kim YH. Preclinical characterization of MRX34, a liposomal miR-34 mimic, in mouse models of multiple myeloma. *Oncotarget.* 2016;7(27):37685-37699.
19. Hong DS, Kang YK, Brenner AJ, Sachdev JC, Ejadi S, Borad MJ, et al. MRX34, a liposomal miR-34 mimic, in patients with advanced solid tumors: Final dose-escalation results from a first-in-human phase I trial of microRNA therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(15).
20. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Investigational new drugs.* 2017; 35.
21. Hong DS, Kang YK, Borad M, Sachdev J, Ejadi S, Lim HY, et al. Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *British journal of cancer.* 2020; 122(11).
22. Peltier HJ, Kelnar K, Bader AG. Effects of MRX34, a liposomal miR-34 mimic, on target gene expression in human white blood cells (hWBCs): qRT-PCR results from a first-in-human trial of microRNA cancer therapy. *Annals of Oncology.* 2016; 27.

23. Rupaimoole R, Slack F. Identification of miR-34 Synergistic Small Molecule Inhibitor for Therapy Against NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(8).
24. Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, Wang X, Peltier HJ, Ye Y, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016; 108(1).
25. Daige C, Priddy L, Wiggins J, Nelligan-Davis T, Enzler D, Vadnagara K, et al. MRX34, a liposomal miR-34 mimic and potential first-in-class microRNA therapeutic: activity in animal models of liver cancer. *Revista de Oncología Clínica*. 2016; 34(15).
26. Jung WJ, Koh Y, Kim S, Park H, Yoon SS. Activity of microRNA replacement reagent, MRX34, in multiple myeloma in vivo model. *Cancer Research*. 2016; 76(14).
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*. 2021; 74(9).