



[Pharmacol Res.](#) 2021 Ene; 163: 105207.

Publicado en línea 2020 Sep 21. doi:

PMCID:

PMID: [32971268](#)

## Ivermectina, un posible fármaco contra el cáncer derivado de un fármaco antiparasitario

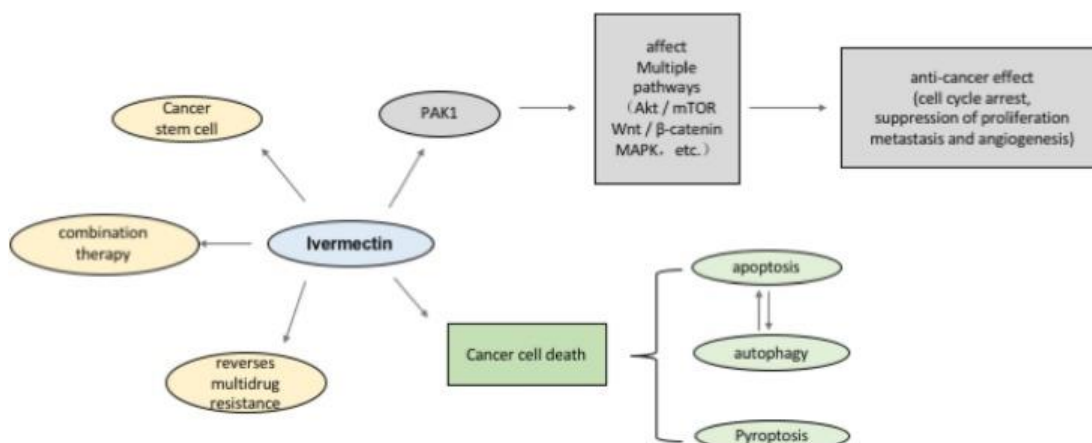
[Mingyang Tang](#),<sup>a,b,1</sup> [Xiaodong Hu](#),<sup>c,1</sup> [Yi Wang](#),<sup>a,d</sup> [Xin Yao](#),<sup>a,d</sup> [Wei Zhang](#),<sup>a,b</sup> [Chenyong Yu](#),<sup>a,b</sup> [Fuying Cheng](#),<sup>a,b</sup> [Jiangyan Li](#),<sup>ad d, y e,\*</sup>

[Autor Notas del artículo](#) [Información de Derechos y Licencia](#) [PMC Descarga de responsabilidad](#)

[Ir a:](#)

### Resumen gráfico

La Ivermectina tiene poderosos efectos antitumorales, incluyendo la inhibición de la proliferación, metástasis y actividad angiogénica, en una variedad de células cancerosas. Esto puede estar relacionado con la regulación de múltiples vías de señalización mediante ivermectina a través de la quinasa PAK1. Por otro lado, la ivermectina promueve la muerte programada de células cancerosas, incluyendo apoptosis, autofagia y piroptosis. Ivermectina induce la apoptosis y la autofagia está regulada por las cosas. Curiosamente, la ivermectina también puede inhibir las células madre tumorales y revertir la resistencia multifármaco y ejerce el efecto óptimo cuando se usa en combinación con otros fármacos de quimioterapia.



### Abreviaturas:

**Compuestos químicos revisados en este artículo:** ivermectin(PubChem CID:6321424), avermectina(PubChem CID:6434889), selamectin(PubChem CID:9578507), doramectin (PubChem CID:9832750), moxidectin (PubChem CID:9832912)

**Palabras clave:** ivermectina, cáncer, reposición de medicamentos

[Ir a:](#)

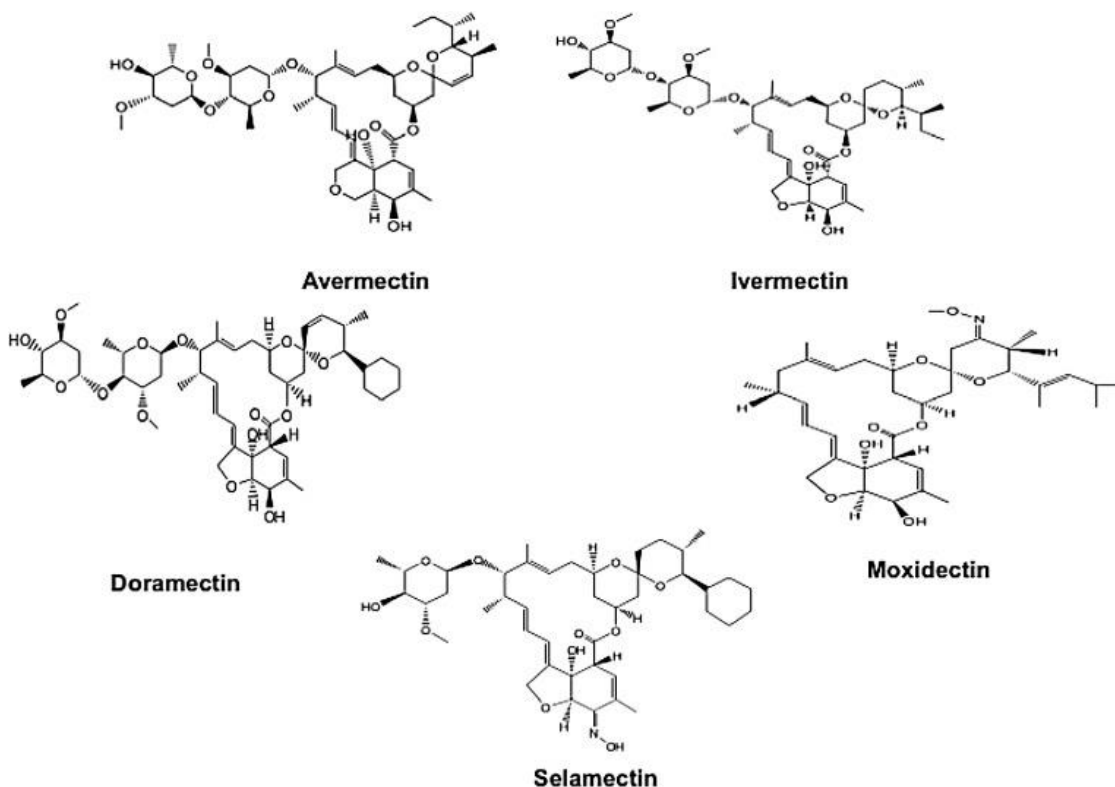
### Resumen

La Ivermectina es un fármaco antiparasitario macrólido con un anillo de 16 miembros que se utiliza ampliamente para el tratamiento de muchas enfermedades parasitarias como ceguera del río, elefantosis y sarna. Satoshi Emura y William C. Campbell ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2015 por el descubrimiento de la excelente eficacia de la ivermectina contra enfermedades parasitarias. Recientemente, se ha informado de que la ivermectina inhibe la proliferación de varias células tumorales regulando múltiples vías de señalización. Esto sugiere que la ivermectina puede ser un medicamento anticancerígeno con gran potencial. Aquí, revisamos los mecanismos relacionados por los cuales la ivermectina inhibió el desarrollo de diferentes cánceres y promovimos la muerte celular programada y discutimos las perspectivas para la aplicación clínica de la ivermectina como un fármaco anticancerígeno para la terapia con neoplasma.

[Ir a:](#)

## 1. Introducción

Ivermectin (IVM) es un fármaco antiparasitario de macrólido con un anillo de 16 miembros derivado de la avermectina que se compone de 80% 22,23-dihidroavermectina-B1a y 20% 22,23-dihidroavermectina-B1b [\[1\]](#). Además de IVM, los miembros actuales de la familia avermectina incluyen selamectina, doramectina y moxidectina [\[2\]](#), [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#) ([Fig. 1](#)). El IVM es actualmente el medicamento avermectino más exitoso y fue aprobado por la FDA para su uso en humanos en 1978 [\[6\]](#). Tiene un buen efecto en el tratamiento de enfermedades parasitarias como la ceguera de los ríos, elefantiasis y la sarna. Los descubridores del IVM, el científico japonés Satoshi Emura y el científico irlandés William C. Campbell, ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2015 [\[7,8\]](#). La IVM activa los canales de cloruro con glúteico en el parásito, causando una gran cantidad de afluencia de iones de cloruro e hiperpolarización neuronal, lo que conduce a la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) para destruir los nervios, y la transmisión nerviosa de las células musculares induce la parálisis de los músculos somáticos para matar parásitos [\[9,10\]](#). La IVM también ha mostrado efectos beneficiosos contra otras enfermedades [\[11,12\]](#) parasitarias, como la malaria [\[11,12\]](#), tripanosomiasis [\[13\]](#), esquistosomiasis [\[14\]](#), trichinosis [\[15\]](#) y leishmaniasis [\[16\]](#).



[Fig. 1](#)

Las estructuras químicas de la ivermectina y otros compuestos de la familia avermectina en esta revisión.

El IVM no sólo tiene efectos fuertes en los parásitos, sino que también tiene efectos antivirales potenciales. El IVM puede inhibir la replicación del flavivirus apuntando al helicase NS3 [17]; también bloquea el transporte nuclear de proteínas virales actuando sobre el transporte nuclear mediado por el transporte antiviral contra los virus del VIH-1 y el dengue [18][18]. Estudios recientes también han señalado que tiene un prometedor efecto inhibitorial sobre el virus SARS-CoV-2, que ha causado un brote global en 2020 [19][19]. Además, el IVM muestra potencial para la aplicación clínica en el asma [20][20] y enfermedades [21]neurológicas [21]. Recientemente los científicos han descubierto que el IVM tiene un fuerte efecto anticancerígeno.

Desde el primer informe de que la IVM podría revertir la resistencia multifármaco tumoral (MDR) en 1996 [22][22], algunos estudios relevantes han enfatizado el uso potencial de IVM como un nuevo cáncer

tratamiento [[23], [24], [25], [26], [27]]. A pesar del gran número de estudios relacionados, todavía hay algunas cuestiones clave que no se han resuelto. En primer lugar, no está claro el mecanismo específico de la citotoxicidad mediada por la IVM en las células tumorales; puede estar relacionado con el efecto de la IVM en varias vías de señalización, pero no está muy claro en general. En segundo lugar, el IVM parece inducir la muerte de células mixtas en las células tumorales, lo que también es un tema controvertido. Por lo tanto, esta revisión resumió los últimos hallazgos sobre el efecto anticancerígeno del IVM y discutió el mecanismo de inhibición de la proliferación tumoral y la forma en que IVM induce a la muerte celular programada tumoral para proporcionar una base teórica para el uso de IVM como un fármaco anticancerígeno potencial. A medida que el costo de la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer sigue aumentando, el reposicionamiento de los medicamentos se ha vuelto cada vez más importante. El reposición de medicamentos se refiere al desarrollo de nuevas indicaciones de fármacos que han sido aprobadas para uso clínico [28][28]. Para algunos medicamentos más antiguos que se utilizan ampliamente para sus indicaciones originales y tienen datos clínicos e información de seguridad, el reposicionamiento de medicamentos permite desarrollarlos a través [29]de un ciclo más barato y más rápido y ser utilizado de manera más eficaz en el uso clínico clínicamente [29]. Aquí resumimos sistemáticamente el efecto anticancerígeno y el mecanismo del IVM, que es de gran importancia para el reposición del IVM para el tratamiento del cáncer.

[Ir a:](#)

## **2. El papel de la IVM en diferentes cánceres**

### **2.1. 2.1. Cáncer de mama**

El cáncer de mama es un tumor maligno producido por mutación genética en células epiteliales mamarias causadas por múltiples carcinógenos. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado cada año, y se ha convertido en uno de los tumores malignos femeninos con mayor incidencia en todo el mundo. En promedio, se diagnostica un nuevo caso cada 18 segundos en todo el mundo [30,31]. Después del tratamiento con IVM, la proliferación de múltiples líneas de células del cáncer de mama incluyendo MCF-7, MDA-MB-231 y MCF-10 se redujo significativamente. El mecanismo implicó la inhibición por IVM de la vía Akt/mTOR para inducir la autofagia y la quinasa 1 activada por p-21 fue el objetivo de IVM para el cáncer [32]de mama [32]. Además, el estudio de Dias mostró que la IVM podría inhibir la proliferación de las líneas de células [33]tumorales caninas CMT7364 y CIPp bloqueando el ciclo celular sin aumentar la apoptosis, y el mecanismo de IVM puede estar relacionado con la inhibición de la vía Wnt [33].

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) se refiere al cáncer que es negativo para el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y es el subtipo más agresivo de cáncer de mama con peor pronóstico. Además, en la actualidad no existe un medicamento terapéutico clínicamente aplicable [34,35]. Un estudio de detección de fármacos de TNBC mostró que la IVM podría ser utilizada como un dominio de interacción (SID) imitar para bloquear selectivamente la interacción entre SID y  $\alpha$ -helix2 emparejado. Además, el IVM regulaba la expresión del gen relacionado con la transición mesenquimal-transición (EMT) de la e-cadherina para restaurar la sensibilidad de las células TNBC a tamoxifeno, lo que implica la posibilidad de que el IVM funcione como regulador epigenético en el tratamiento del cáncer[36].

Estudios recientes también han encontrado que la IVM podría promover la muerte de células tumorales al regular el microambiente tumoral en el cáncer de mama. Bajo la estimulación de un microambiente tumoral con un alto nivel de trifosfato de adenosina (ATP) fuera de las células tumorales, la IVM podría mejorar la liberación mediada P2 de 4/P2 7/Pannexin-1 de proteína de grupo de alta movilidad (HMGB1) [37]. Sin embargo, la liberación de una gran cantidad de HMGB1 en el entorno extracelular promoverá la muerte inmunogénica mediada por células inmunes y reacciones inflamatorias, que tendrán un efecto inhibitorio en el crecimiento de las células tumorales. Por lo tanto, creemos que el efecto anticancerígeno del IVM no se limita a la citotoxicidad, sino que también implica la regulación del microambiente tumoral. La IVM regula el microambiente tumoral y media la muerte de células inmunogénicas, que puede ser una nueva dirección para la investigación que explore mecanismos anticancerosos en el futuro.

## 2.2. Cáncer del sistema digestivo

El cáncer gástrico es uno de los tumores malignos más comunes en todo el mundo. En el último año, más de un millón de pacientes con cáncer gástrico han sido diagnosticados en todo el mundo [38][38]. El estudio de Nambara mostró que la IVM podría inhibir significativamente la proliferación de células cancerígenas gástricas in vivo e in vitro y que el efecto inhibitorio de la IVM dependía de la expresión de la proteína Yes asociada 1 (YAP1) [39]. Las líneas de células cancerosas gástricas MKN1 y SH-10-TC tienen una expresión YAP1 más alta que las células MKN7 y MKN28, por lo que las células MKN1 y SH-10-TC son sensibles a IVM, mientras que MKN7 y MKN28 no son sensibles a IVM. YAP1 desempeña un papel oncogénico en tumorigénesis, lo que indica la posibilidad de que el uso de IVM como inhibidor de YAP1 para el tratamiento del cáncer [40].

En un estudio que examinó los inhibidores de la vía Wnt, la IVM inhibió la proliferación de múltiples cánceres, incluyendo las líneas de células cancerosas colorrectal CC14, CC36, DLD1, y Ls174 T, y promovió la apoptosis bloqueando la vía Wnt [41]. Después de la intervención con IVM, la expresión de caspasé-3 en células DLD1 y Ls174 T aumentó, lo que indica que el IVM tiene un efecto inductor de apoptosis e inhibe la expresión de los genes aguas abajo AXIN2, LGR5 y ASCL2 en la vía Wnt/-catenin. Sin embargo, el objetivo molecular exacto de la IVM que afecta la vía Wnt/-catenina aún no se puede explorar.

El carcinoma hepatocelular es la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de hígado son causados por la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) [42]. La IVM podría inhibir el desarrollo de carcinoma hepatocelular al bloquear la actividad de YAP1 en cáncer de hígado espontáneo Mob1b<sup>-/-</sup> ratones [43]. El enubrigiocarcinoma es un tumor maligno que se origina en el conducto biliar dentro y fuera del hígado. El experimento de Intuyod encontró que la IVM inhibió la proliferación de células de chongiocarcinoma de KKKU214 de manera dosis y dependiente del tiempo [44]. El IVM detuvo el ciclo celular en fase S y promovió la apoptosis. Sorprendentemente, las células KKKU214 resistentes a la gemcitabina mostraron alta sensibilidad a la IVM, lo que sugiere que la IVM muestra potencial para el tratamiento de tumores que son resistentes a los medicamentos convencionales de quimioterapia.

## 2.3. Cáncer del sistema urinario

El carcinoma de células renales es un tumor maligno fatal del sistema urinario derivado de las células epiteliales tubulares renales. Su morbilidad ha aumentado en un promedio de 2% anual en todo el mundo y el efecto del tratamiento clínico no es satisfactorio [45], [46], [47]. Experimentos confirmaron que la IVM podría inhibir significativamente la proliferación de cinco líneas de células renales de células renales sin afectar la proliferación de células renales normales, y su mecanismo puede estar relacionado con la inducción de disfunción mitocondrial [48]. El IVM podría reducir significativamente el potencial de membrana mitocondrial e inhibir la respiración mitocondrial y la producción de ATP. La presencia del combustible mitocondrial acetil-L-carnitina (ALCAR), y el antioxidante N-acetil-L-ciste (NAC), podría revertir la inhibición inducida por IVM. En experimentos con animales, los resultados inmunohistoquímicos para los tejidos tumorales tratados con IVM mostraron que la expresión del marcador de estrés mitocondrial HEL se incrementó significativamente, y los resultados fueron consistentes con los de los experimentos celulares.

El cáncer de próstata es un tumor maligno derivado de células epiteliales de próstata, y su morbilidad es sólo superada a la de cáncer de pulmón entre hombres en los países occidentales [49]. En el experimento

de Nappi, se encontró que la IVM podría mejorar la actividad dro metálica del medicamento anti-andrógeno enzalutamida en la línea de células [50](#)cancerosas de la próstata LNCaP y revertir la resistencia de la línea de células cancerosas de la próstata PC3 a docetaxel [50]. Curiosamente, el IVM también restauró la sensibilidad del cáncer de mama triple negativo al fármaco antiestrógeno tamoxifeno [36](#)[36], lo que también implica el potencial de que la IVM se utilice en la terapia endocrina. Además, también se encontró que el IVM tiene un buen efecto inhibitor en la línea DU145 [51](#)[51] de la célula cancerosa de la próstata.

#### **2.4. Cáncer hematológico**

La leucemia es un tipo de enfermedad clonal maligna causada por células madre hematopoyéticas [52](#)anormales [52]. En un experimento diseñado para detectar posibles fármacos para el tratamiento de la leucemia, la IVM mató preferentemente células de leucemia en bajas concentraciones sin afectar [51](#)a las células hematopoyéticas normales [51]. El mecanismo se relacionó con el aumento de la afluencia de iones de cloruro en la célula por IVM, resultando en hiperpolarización de la membrana plasmática e inducción de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). También se demostró que el IVM tiene un efecto sinérgico con citarabina y daunorubicina sobre el tratamiento de la leucemia. El experimento de Wang encontró que la IVM podría inducir selectivamente la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, causando que las células mieloides crónicas K562 sufran un aumento [53](#)de la apoptosis dependiente de la caspasa en comparación con las células normales de la médula ósea [53]. También se confirmó que la IVM inhibió el crecimiento tumoral de una manera dosis-dependiente, y dasatinib había mejorado la eficacia.

#### **2.5. Cáncer del sistema reproductivo**

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias ginecológicas más comunes, resultando en aproximadamente 530.000 nuevos casos y 270.000 muertes en todo el mundo cada año. La mayoría de los cánceres de cuello [54](#)uterino son causados por infección por el virus del papiloma humano (VPH) [54,55]. Se ha demostrado que el IVM inhibe significativamente la proliferación y migración de las células HeLa y promueve la apoptosis [56](#)[56]. Después de la intervención con IVM, el ciclo celular de las células HeLa fue bloqueado en la fase G1/S, y las células mostraron cambios morfológicos típicos relacionados con la apoptosis.

El cáncer de ovario es un cáncer maligno que carece de síntomas clínicos tempranos y tiene una mala respuesta terapéutica. La tasa de supervivencia a 5 años después del diagnóstico es de aproximadamente 47% [[27](#),[57](#)]. En un estudio de Hashimoto, encontró que el IVM inhibió la proliferación de varias líneas de células [58](#)cancerosas de ovario, y el mecanismo estaba relacionado con la inhibición de la quinasa PAK1 [58]. En la investigación para detectar posibles objetivos para el tratamiento del cáncer de ovario mediante el uso de una biblioteca shRNA y una biblioteca CRISPR/Cas9, se detectó el oncogén KPNB1. La IVM podría bloquear el ciclo celular e inducir la apoptosis celular a través de un mecanismo dependiente de KPNB1 en cáncer de ovario [59](#)[59]. Curiosamente, el IVM y el paclitaxel tienen un efecto sinérgico sobre el cáncer de ovario, y el tratamiento combinado en experimentos in vivo casi completamente inhibió el crecimiento tumoral. Además, según un informe de Zhang, el IVM puede mejorar la eficacia de la cisplatina para mejorar el tratamiento del cáncer de ovario epitelial, y el mecanismo está relacionado con la inhibición de la vía Akt/mTOR [60](#)[60].

#### **2.6. Frúdel cerebral**

El glioma es el tumor cerebral más común y aproximadamente 100.000 personas en todo el mundo son diagnosticadas con glioma cada año. El glioblastoma es el glioma más mortal, con un tiempo medio de supervivencia de sólo 14-17 meses [61](#)[[61](#),[62](#)]. Los experimentos mostraron que el IVM inhibió la proliferación de células de glioblastoma U87 y T98 G humanos de manera dosis-dependiente y apoptosis inducida en una manera dependiente de la caspasa [63](#)[63]. Esto se relacionó con la inducción de disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Además, el IVM podría inducir la apoptosis de las células endoteliales microvasculares cerebrales del cerebro humano e inhibir significativamente la angiogénesis. Estos resultados mostraron que el IVM tenía el potencial de resistir la angiogénesis tumoral y la metástasis tumoral. En otro estudio, el IVM inhibió la proliferación de células de glioma U251 y C6 al inhibir la vía Akt/mTOR [64](#)[64].

En gliomas, miR-21 puede regular la vía de señalización Ras/MAPK y mejorar sus efectos sobre la proliferación y la invasión [65](#)[65]. La actividad helial DDX23 afecta a la expresión de miR-12 [66](#)[66]. El IVM podría inhibir la vía de señalización DDX23/miR-12 afectando la actividad de la helicasa DDX23, inhibiendo así los comportamientos biológicos malignos. Esto indicó que la IVM puede ser un posible inhibidor de la helicasa de ARN y un nuevo agente para el tratamiento tumoral. Sin embargo, aquí, debemos enfatizar que debido a que el IVM no puede pasar efectivamente la barrera hematobrada [67](#)], la perspectiva del uso de IVM en el tratamiento de los gliomas no es optimista.

## 2.7. Cáncer del sistema respiratorio

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor maligno derivado de células epiteliales de la mucosa nasofaríngea. La incidencia es obviamente regional y familiar, y la infección por el virus Epstein-Barr (EBV) está estrechamente relacionada [68](#)[68]. En un estudio que examinó los fármacos para el tratamiento del cáncer nasofaríngeo, la IVM inhibió significativamente el desarrollo de carcinoma nasofaríngeo en ratones desnudos a dosis que no eran tóxicas para los timocitos normales [69](#)[69]. Además, el IVM también tuvo un efecto citotóxico en una variedad de células cancerígenas nasofaríngeas in vitro, y el mecanismo está relacionado con la reducción de la actividad de la quinasa PAK1 para inhibir la vía MAPK.

El cáncer de pulmón tiene la morbilidad y mortalidad más altas entre los cánceres [70](#)[70]. Nishio encontró que la IVM podría inhibir significativamente la proliferación de células de cáncer de pulmón H1299 al inhibir la actividad de YAP1 [43](#)]. El experimento de Nappi también demostró que el IVM se combinó con erlotinib para lograr un efecto de muerte sinérgica al regular la actividad EGFR y en las células cancerosas pulmonares de [HCC8227](#) [50]. Además, el IVM podría reducir la metástasis de las células del cáncer de pulmón al inhibir la EMT.

## 2.8. Melanoma

El melanoma es el tumor de piel maligno más común con una alta tasa de mortalidad. Los fármacos dirigidos a mutaciones BRAF como los anticuerpos monoclonales vemurafenib, dabrafenib y PD-1, incluyendo pembrolizumab y nivolumab han mejorado mucho el pronóstico del melanoma [71,72](#)]. Gallardo trató las células de melanoma con IVM y encontró que podría inhibir efectivamente la actividad [73](#)del melanoma [73]. Curiosamente, el IVM también podría mostrar actividad contra las células de melanoma salvaje BRAF, y su combinación con dabrafenib podría aumentar significativamente la actividad antitumoral. Además, se ha confirmado que PAK1 es el objetivo clave del IVM que media su actividad antimelanoma, y el IVM también puede reducir significativamente la metástasis pulmonar del melanoma en experimentos con animales. Deng encontró que el IVM podría activar la translocación nuclear de TFE3 e inducir la muerte [74](#)celular dependiente de la autofagia por desfosforilación de TFE3 (Ser321) en las células de melanoma SK-MEL-28 [74]. Sin embargo, NAC revirtió el efecto de la IVM, que indicó que el IVM aumentó la autofagia dependiente de TFE3 a través de la vía de señalización ROS.

[Ir a:](#)

## 3. Muerte celular programada por IVM en células tumorales y mecanismos relacionados

### 3.1. Apoptosis

La IVM induce diferentes patrones de muerte celulares programados en diferentes células tumorales ([tabla 1](#)). Como se muestra en [Tabla 1](#), la forma principal de muerte celular programada por IVM es la apoptosis. La apoptosis es una muerte celular programada que está regulada por genes para mantener la estabilidad celular. Puede ser desencadenada por dos vías de activación: el retículo endógeno endoplasmático estrés/mitocondrial y la vía exógena del receptor [de](#) muerte [76](#)[75,76]. La disminución del potencial de membrana mitocondrial y el citocromo c se libera de las mitocondrias en el citoplasma se detectaron después de la intervención de IVM en las células de Hela [56](#)[56]. Por lo tanto, inferimos que la IVM induce apoptosis principalmente a través de la vía mitocondrial. Además, se observaron cambios morfológicos causados por la apoptosis, incluyendo condensación de cromatina, fragmentación nuclear, fragmentación del ADN y formación corporal apoptótica. Por último, el IVM cambió el equilibrio entre las proteínas relacionadas con la apoptosis al regularizar la proteína Bax y la



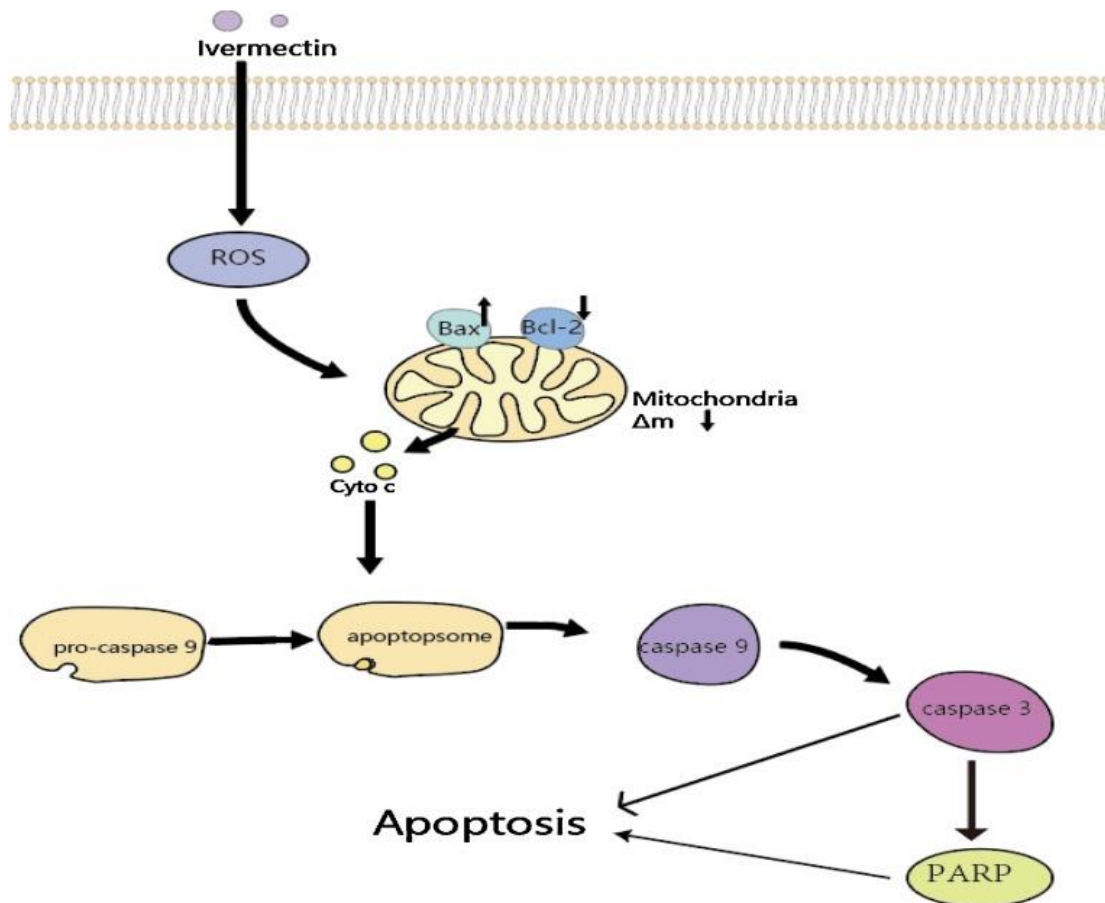
regulación de la proteína antiapoptótica Bcl-2, activando así la caspasa-9/-3 para inducir la apoptosis [48,53,63] (Fig. 2).

**Cuadro 1**

Resumen del IVM promueve la muerte celular programada.

Muerte celular programada	Línea de celulares tumorales	Referencias
Apoptosis	Cáncer de HelaColorectal (CC14, CC36, DLD1, Ls174 T) Cáncer de ovario (SKOV3, OVCAR3, CAOV3) Carcinoma de células renales (SW-839, Caki-2, 786-O, ACHN, ACHN) Leuemia (K562, CD34 primario +CLC) Glioblastoma (U87, T98 G)	[56][56][41][59][48][53][63]
Autofagia	Glioma (U251, C6)Cerva de la mamada (MCF-7, MDA-MB-231)Melanoma (SK-MEL-28)	[64][32][74]
Pyrotosis	Cáncer de mama (MDA-MB-231,4T1)	[37]

[Abrir en una ventana separada](#)



**Fig. 2**

Mecanismos de apoptosis mediada por mitocondria inducida por el IVM.

La exposición a las células cancerosas al IVM puede ser inducida para generar generación de ROS y reducir el potencial de membrana de las mitocondrias. Además, IVM puede regular el Bax y el Bcl-2 de regulación hacia abajo, promover la liberación de citocromado C en el citosol, y activar la cascada de señales de caspases. Finalmente, activaron la apoptosis desencadenante PARP y caspase-3.

### 3.2. Autofagia

La autofagia es una forma de muerte celular programada. Utiliza lisosomas para eliminar orgánulos superfluos o dañados en el citoplasma para mantener la homeostasis. Se caracteriza por estructuras vacuolares de doble capa o multicapa que contienen componentes citoplasmáticos, que se conocen como autofagosomas [77]. En los últimos años, muchos estudios han demostrado que la autofagia es una espada de doble filo en el desarrollo tumoral. Por un lado, la autofagia puede ayudar a los tumores a adaptarse a la deficiencia nutricional del microambiente tumoral y, en cierta medida, proteger las células tumorales de la lesión inducida por quimioterapia o radioterapia. Por otro lado, algunos activadores de la autofagia pueden aumentar la sensibilidad de los tumores a la radioterapia y quimioterapia induciendo la autofagia, y la activación excesiva de la autofagia también puede conducir a la muerte de células tumorales [78], [79], [80], [81]. En general, el entorno específico de las células tumorales determinará si la autofagia mejora o inhibe el desarrollo tumoral y la mejora de la actividad de la autofagia también se ha convertido en un nuevo enfoque en la terapia contra el cáncer. La muerte celular programada mediada por la autofagia después de la intervención de IVM y la mejora de la eficacia anticancerígena de la IVM regulando la autofagia son temas interesantes. La intervención con IVM en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231 aumentaron significativamente el flujo autofágico intracelular y la expresión de proteínas de autofagia clave como LC3, Bcln1, Atg5, y se puede observar la formación de autofagosomas [32]. Sin embargo, después de usar los inhibidores de la autofagia cloroquina y hierba o derribando Bcln1 y Atg5 por siRNA para inhibir la autofagia, la actividad anticancerígena de IVM disminuyó significativamente. Esto demuestra que el IVM ejerce principalmente un efecto antitumoral a través de la vía de la autofagia. Además, los investigadores también utilizaron el activador Akt CA-Akt para probar que el IVM induce principalmente la autofagia al inhibir la fosforilación de Akt y mTOR (Fig. 3). El fenómeno de la autofagia inducida por la IVM también se ha reportado en glioma y melanoma [64,74]. Todos los hallazgos anteriores indican el potencial de la IVM como activador de autofagia para inducir la muerte dependiente de la autofagia en las células tumorales.

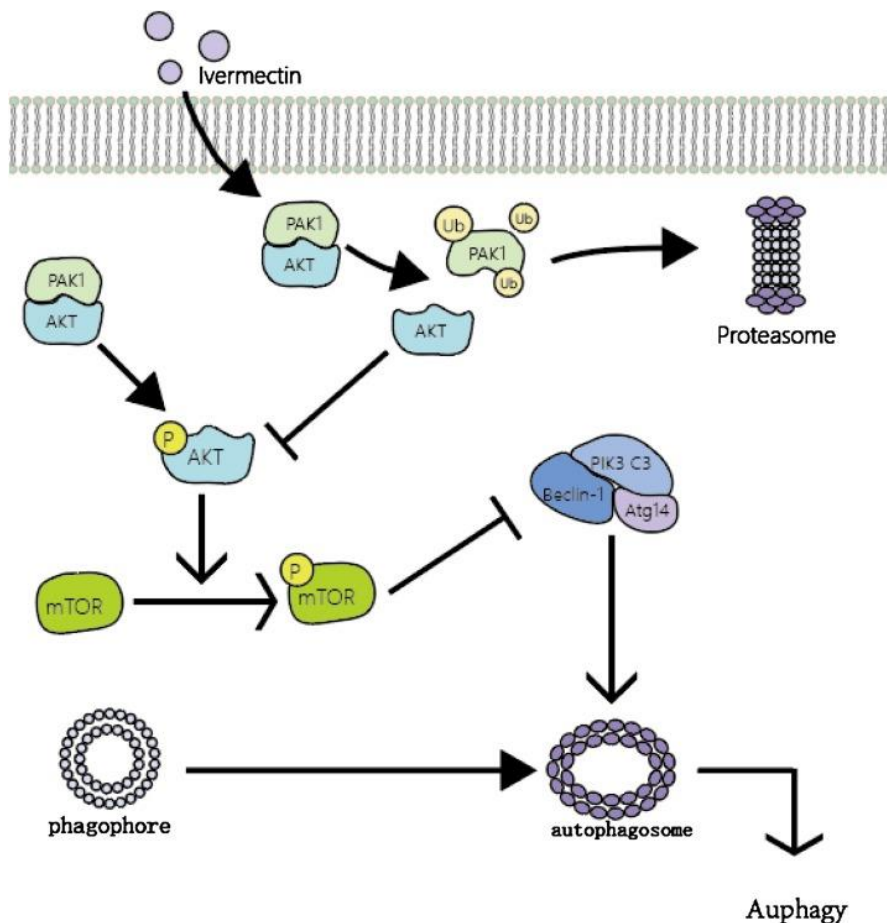


Fig. 3



Mecanismos de la autofagia mediada por el IVM PAK1/Akt/mTOR.

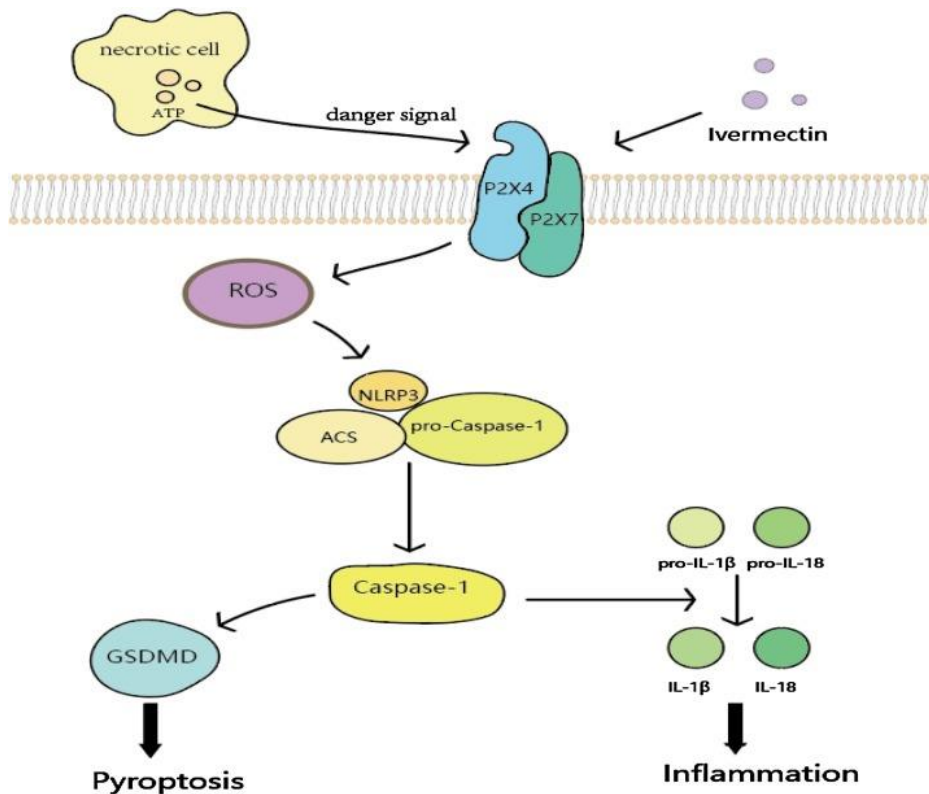
El IVM promueve la degradación de PAK1 por vía de ubiquitinación/proteasoma, inhibiendo así la vía de señalización Akt/mTOR. Posteriormente, la inactivación Akt/mTOR señal no puede inhibir la formación del complejo Beclin-1, induciendo así el autofagoma de la formación. En general, el IVM puede inducir la autofagia a través de la vía PAK1/Akt/mTOR para reprimir el crecimiento de células cancerosas independientes de la apoptosis. (Ub:Ubiquitinación, P:Phosphorylation)

### 3.3. Conversación cruzada entre apoptosis inducida por el IVM y autofagia

La relación entre la apoptosis y la autofagia es muy complicada, y la conversación cruzada entre ambos juega un papel vital en el desarrollo del cáncer [82]. Obviamente, los resultados existentes sugieren que la apoptosis inducida por el IVM y la autofagia también exhibe charla cruzada. Por ejemplo, se encontró en células de melanoma SK-MEL-28 que el IVM puede promover la apoptosis, así como la autofagia [74][74]. Después de usar el inhibidor de la autofagia bafilomicina A1 o siRNA para regular la regulación de Beclin1, la apoptosis inducida por IVM se mejoró significativamente, lo que sugirió que la autofagia mejorada reducirá la apoptosis inducida por IVM y que la autofagia inducida por la IVM puede proteger las células tumorales de la apoptosis. Sin embargo, en experimentos con células del cáncer de mama, también se encontró que la IAM podría inducir la autofagia, y la autofagia mejorada podría aumentar la actividad anticancerígena de IVM [37]. La última investigación muestra que en circunstancias normales la autofagia evitará la inducción de la apoptosis y la activación de la enzima caspasa relacionada con la apoptosis inhibirá la autofagia. Sin embargo, en circunstancias especiales, la autofagia también puede ayudar a inducir apoptosis o necrosis [83]. En resumen, la relación entre la apoptosis inducida por la IVM y la autofagia implica un complejo mecanismo regulatorio, y el mecanismo molecular específico necesita más estudio. Creemos que una exploración más profunda del mecanismo puede guiar aún más el uso de la IVM en el tratamiento del cáncer.

### 3.4. Pyroptosis

La piroptosis es un tipo de muerte celular inflamatoria inducida por inflamatorios. El inflamamento es un complejo multimolecular que contiene receptor de reconocimiento de patrones (PRR), proteína similar a la mota asociada a la apoptosis que contiene un CARD (ASC) y pro-caspase-1. El PRR puede identificar patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMP) que son estructuralmente estables y se conservan evolutivamente en la superficie de microorganismos patógenos y patrones moleculares asociados al daño (DAMP) producidos por células dañadas [84,85]. Inflamasomas inician la conversión de pro-caspase-1 a través de auto-escañamiento en caspase-1 activado. La caspasa-1 activada puede hacer que los pro-IL-1 y pro-IL-18 maduren y se esconden. Gasdermin D (GSDMD) es un sustrato para la caspasa-1 activado y se considera una proteína clave en la ejecución de piroptosis [86,87]. En un experimento de Draganov, se encontró que la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) y caspasa-1 activada se incrementó significativamente en las células del cáncer de mama después de la intervención de IVM [37]. Además, se observaron fenómenos característicos de piroptosis como hinchazón y ruptura celular. Los autores especularon que el IVM puede mediar en la ocurrencia de piroptosis a través de la vía P2 4/P2 7/NLRP3 (Fig. 4), pero no hay evidencia específica que pruebe esta especulación. Curiosamente, en experimentos de isquemia-reperfusión, la isquemia renal agravada por IVM a través de la vía P2 7/NLRP3 y aumentó la liberación de citocinas proinflamatorias en células tubulares proximales humanas [88]. Aunque actualmente hay pocas evidencias que demuestren que la IVM induce piroptosis, es importante investigar el papel de la IVM en la inducción de la piroptosis en otros cánceres en estudios futuros y darse cuenta de que la IVM puede inducir diferentes tipos de muerte celular programada en diferentes tipos de cáncer.



[Fig. 4](#)

Mecanismos de P2 inducida por la IVM, 4/P2, 7/NLRP3, pyroptosis mediada.

El IVM puede promover la liberación de ROS en células cancerosas por receptores P2 de 4/P2 y 7. Celular ROS puede activar NLRP3 Inflamasome incluyendo el ensamblaje ASC, NLRP3 y pro-caspase-1. Posteriormente, NLRP3 Inflamasome inicia pro-caspase-1 para autoesborear en caspase maduro-1. Por un lado, la caspasa-1 activada induce la secreción de citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-18. Por otro lado, el caspase-1 activado por GSDMD dispara la pyroptosis independiente de la apoptosis.

[Ir a:](#)

#### 4. Efecto anticancer del IVM a través de otras vías

##### 4.1. Células madre de cáncer

Las células madre del cáncer (CSC) son una población celular similar a las células madre con características de autorenovación y potencial de diferenciación en el tejido tumoral [89,90]. Aunque los CSC son similares a las células madre en términos de función, debido a la falta de un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa para la auto-renovación de células madre, su poderosa proliferación y habilidades de diferenciación multidireccional son ilimitadas, lo que permite a los CSC mantener ciertas actividades durante la quimioterapia y la radioterapia [90], [91], [92]. Cuando el ambiente externo es adecuado, los CSC proliferarán rápidamente para reactivar la formación y el crecimiento de tumores. Por lo tanto, las CSC han sido ampliamente reconocidas como la principal causa de recurrencia después del tratamiento [93,94]. Guadalupe evaluó el efecto del IVM en los CSCs en la línea de células del cáncer de mama MDA-MB-231 [95]. Los resultados experimentales mostraron que el IVM dirigiría e inhibiría preferentemente las poblaciones celulares ricas en CSC en comparación con otras poblaciones celulares en células MDA-MB-231. Además, la expresión de la proteína casero NANOG, la proteína de unión al octamer 4 (OCT-4) y SRY-box 2 (SOX-2), que están estrechamente relacionadas con la auto-renovación y la capacidad de diferenciación de las células madre en CSCs, también fueron inhibidas significativamente por IVM. Esto sugiere que la IVM puede ser usada como un inhibidor potencial de CSC para la terapia contra el cáncer. Otros estudios demostraron que el IVM podía inhibir las CSC regulando el eje PAK1-STAT3 [96].

## 4.2. Inversión de la resistencia multifármaco tumor

La MDR de las células tumorales es la principal causa de recaídas y muertes después de la quimioterapia [97]. El transporte de transporte familiar de transporte familiar y la sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp) se consideran ampliamente las principales causas de los MDR tumorales [98], [99], [100]. Varios estudios han confirmado que la IVM podría revertir la resistencia a los fármacos inhibiendo la P-gp y las proteínas asociadas a la RDA [101], [102]. [103] En los experimentos de Didier que prueban el efecto de la IVM sobre la leucemia linfocítica, la IVM podría usarse como inhibidor de la P-gp para afectar a la RRM 22[22]. En el experimento de Jiang, IVM invirtió la resistencia al fármaco de la línea de células cancerígenas colorrectales resistentes a la vincristina HCT-8, la línea celular de cáncer de mama resistente a la doxorubicina MCF-7 y la línea de células de leucemia mielógena crónica K562 104[104]. El IVM inhibió la activación de EGFR y la ruta de señalización ERK/Akt/NF-kappa B descendente para reducir la expresión de la P-gp. Anteriormente, mencionamos el papel de la IVM en el cáncer de próstata resistente a docetaxel 50[50] y el colangiocarcinoma resistente a gemcitabina [44]. Estos resultados indicaron la importancia de la aplicación de IVM para el tratamiento de pacientes con quimioterapia con MDR.

## 4.3. Terapia dirigida mejorada y tratamiento combinado

El tratamiento dirigido de genes mutados clave en el cáncer, como el EGFR en el cáncer de pulmón y HER2 en el cáncer 105de mama, puede lograr efectos clínicos potentes [105,106]. HSP27 es una proteína de chaperona molecular que se expresa en muchos cánceres y se asocia con resistencia a los medicamentos y mal pronóstico. Se considera como una nueva diana para la terapia contra el cáncer [107]. Estudios recientes han encontrado que la IVM podría usarse como inhibidor de la fosforilación HSP27 para mejorar la actividad de los fármacos anti-EGFR en tumores impulsados por EGFR/HER2. Un experimento encontró que la IVM podría mejorar significativamente los efectos inhibitorios de erlotinib y cetuximab sobre el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectario 50[50]. Anteriormente, mencionamos que el IVM combinado con fármacos quimioterapéuticos convencionales como cisplatino 60[60], paclitaxel 59[59], daunorubicina y citarabina 51[51], o con medicamentos dirigidos como dasatinib 53[53] y dapafenib 73[73] muestra un gran potencial para el tratamiento del cáncer. La combinación de fármacos puede aumentar eficazmente la eficacia, reducir la toxicidad o retrasar la resistencia a los medicamentos. Por lo tanto, la terapia combinada es el método más común de quimioterapia. La IVM tiene una variedad de mecanismos de acción diferentes en diferentes cánceres, y su potencial de efectos sinérgicos y una mayor eficacia en la terapia combinada fue de particular interés para nosotros. El IVM no sólo no se solapa con otras terapias en términos de su mecanismo de acción, sino que el hecho de que el IVM tenga múltiples objetivos sugiere que no es fácil producir resistencia a la IVM. Por lo tanto, el estudio continuo y la prueba de terapias combinadas seguras y eficaces para medicamentos es esencial para maximizar los efectos anticancerígenos de la IVM.

[Ir a:](#)

## 5. Objetivos moleculares y vías de señalización implicadas en el potencial anticancer del IVM

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo anticancer del IVM implica una amplia gama de vías de señalización como Wnt/-catenin, Akt/mTOR, MAPK y otros posibles objetivos como PAK1 y HSP27, así como otros mecanismos de acción (Tabla 2 ). Encontramos que la IVM inhibe el desarrollo de células tumorales de una manera dependiente de PAK1 en la mayoría de los cánceres. En consecuencia, nos hemos concentrado en discutir el papel de PAK1 quinasa y conversación cruzada entre varias vías y PAK1 para proporcionar nuevas perspectivas sobre el mecanismo de la función IVM.

### Cuadro 2

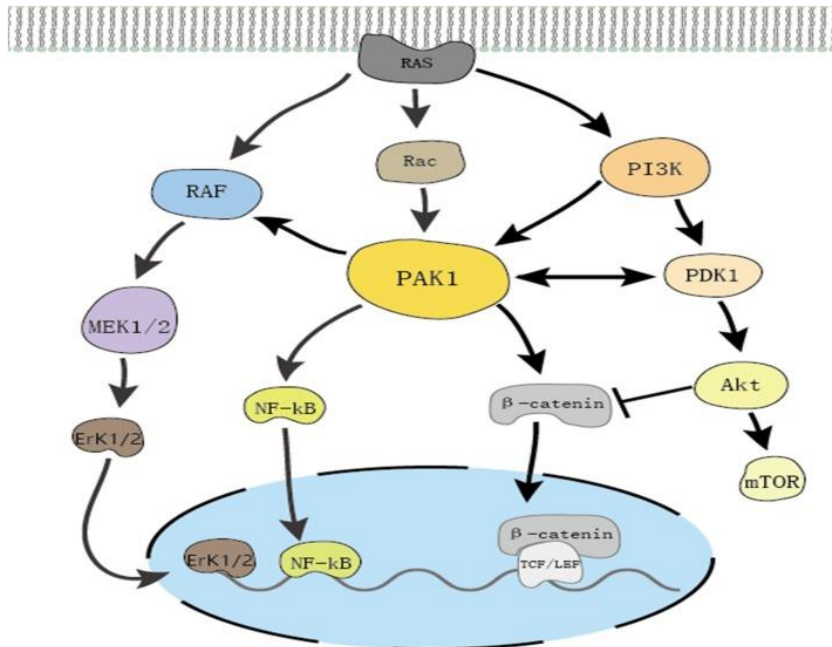
Resumen del mecanismo anticancer del IVM

Mecanismo	Tipo de cáncer	Referencias
Inhibir la senda Wnt	Cáncer de mama, cáncer colorrectal	3341[33,41]
Inhibir la vía Akt/mTOR	Cáncer de mama, cáncer de ovario, Glioma	[32,60,64]

Mecanismo	Tipo de cáncer	Referencias
Inhibir la ruta del MAPK	Carcinoma nasofaríngeoMelanoma	<a href="#">6973</a> [69,73]
Inhibir la proteína YAP1	Cáncer gástrico, cáncer de hígado	[ <a href="#">39,43</a> ]
Inhibir la proteína PAK1	Cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma nasofaríngeo, Melanoma	<a href="#">3258</a> [32.58, <a href="#">69,73,96</a> ]
Inhibir HSP27	Cáncer de próstata, cáncer de pulmón Cáncer de colorrecta	<a href="#">50</a> [50]
Inducir disfunción mitocondrial	Carcinoma de células renales, GliomaLeucemia	[ <a href="#">48,53,63</a> ]
Inhibir células madre cancerosas	Cáncer de mama	[ <a href="#">95,96</a> ]
Inhibir la proteína P-glicoproteína y MDR	Cáncer colorrece, cáncer de mamaLeucemia	[ <a href="#">22.104</a> ]
Activado P2 - 7 receptor	Cáncer de mama	[ <a href="#">37</a> ]
Inhibir el dominio SIN3	Cáncer de mama	[ <a href="#">36</a> ]
Inhibir el helicase DDX23	Glioma	<a href="#">66</a> [66]
Activar los canales de cloruro	Leucemia	<a href="#">51</a> [51]
Aumenta actividad de TFE3	Melanoma	[ <a href="#">74</a> ]
Inhibir la proteína KPNB1	Cáncer de ovario	<a href="#">59</a> [59]

[Abrir en una ventana separada](#)

Como miembro de la familia PAK de quinasas serinas/reina, PAK1 tiene una multitud de funciones biológicas como la regulación de la proliferación celular y la apoptosis, el movimiento celular, la dinámica citoesquelética y la transformación [108](#)[108]. Estudios previos han indicado que PAK1 se encuentra en la intersección de múltiples vías de señalización relacionadas con la tumorigenesis y es un regulador clave de las redes de señalización del cáncer ([Fig. 5](#)). La activación excesiva de PAK1 está involucrada en la formación, desarrollo e invasión de varios cánceres [ [109.110](#)]. Diocción PAK1 es un método novedoso y prometedor para el tratamiento del cáncer, y el desarrollo de inhibidores de PAK1 ha atraído una atención generalizada [[111](#)]. La IVM es un inhibidor de PAK1 en una variedad de tumores, y tiene buena seguridad en comparación con la de otros inhibidores de PAK1, como el IPA-3. En el carcinoma de melanoma y nasofaringe, el IVM inhibió la actividad [69](#)de proliferación celular al inhibir PAK1 para reducir la expresión de MEK 1/2 y ERK1/2 [[69,73](#)]. Después de la intervención IVM en el cáncer de mama, la expresión de PAK1 también se inhibió significativamente, y el uso de siRNA para reducir la expresión de PAK1 en las células tumorales redujo significativamente la actividad anticancerígena de IVM. Curiosamente, el IVM podría inhibir la expresión de la proteína PAK1, pero no afectó la expresión de PAK1 mRNA [32](#)[32].El inhibidor proteasome MG132 revirtió el efecto supresor de IVM, que indicaba que el IVM principalmente degradado PAK1 a través de la vía de ubiquitinación del proteasoma. Ya hemos mencionado que el IVM juega un papel anticancerígeno en varios tumores regulando vías estrechamente relacionadas con el desarrollo del cáncer. PAK1 se encuentra en el cruce de estas vías. En general, especulamos que el IVM puede regular el Akt/mTOR, el MAPK y otras vías que son esenciales para la proliferación de células tumorales inhibiendo la expresión PAK1, que desempeña un papel anticancerígeno en la mayoría de los cánceres.



[Fig. 5](#)

### PAK1 cruz regula múltiples vías de señal.

La activación de RAS inicia directamente la ruta PAK1, MAPK y PI3K/Akt. PAK1 asigna crosstalk entre las vías PI3K y MAPK. PAK1 puede inducir la activación MEK1/2 y ERK1/2 por RAF y aumentar la señalización PI3K/Akt por PDK1. PAK1 también puede activar las vías proinflamatorias facilitando la activación nuclear de NF-kappa B. Además, PAK1 facilita la señalización Wnt/-catenina, hacer que la catenina se acumule en el citoplasma y se transloque al núcleo. Además, Akt puede inhibir la transferencia de catenina en el núcleo.

[Ir a:](#)

## 6. Resumen y perspectivas

Los tumores malignos son una de las enfermedades más graves que amenazan la salud humana y el desarrollo social en la actualidad, y la quimioterapia es uno de los métodos más importantes para el tratamiento de tumores malignos. En los últimos años, muchos nuevos fármacos quimioterapéuticos han entrado en la clínica, pero las células tumorales son propensas a la resistencia a los medicamentos y a las obvias reacciones adversas a estos medicamentos. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos que pueden superar la resistencia, mejorar la actividad anticancera y reducir los efectos secundarios es un problema urgente a resolver en la quimioterapia. El reposición de medicamentos es un atajo para acelerar el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

Como se mencionó anteriormente, el medicamento antiparasitario de amplio espectro IVM, que es ampliamente utilizado en el campo del control parasitario, tiene muchas ventajas que sugieren que vale la pena desarrollarlo como un nuevo medicamento anticancerígeno potencial. La IVM inhibe selectivamente la proliferación de tumores a una dosis que no es tóxica para las células normales y puede revertir el MDR de los tumores. Es importante destacar que el IVM es un fármaco establecido utilizado para el tratamiento de enfermedades parasitarias como ceguera de ríos y elefantiasis. Ha sido ampliamente utilizado en humanos durante muchos años, y sus diversas propiedades farmacológicas, incluyendo efectos toxicológicos a largo y corto plazo y características del metabolismo de los medicamentos son muy claras. En voluntarios sanos, la dosis se incrementó a 2 mg/Kg, y no se encontraron reacciones adversas graves, mientras que las pruebas en animales como ratones, ratas y conejos encontraron que la mediana de la dosis letal (LD50) de IVM era de 10-50 mg/Kg [112]. Además, también se ha demostrado que el IVM muestra una buena permeabilidad en los tejidos tumorales 50[50]. Lamentablemente, no ha habido reportes de ensayos clínicos de IVM como fármaco contra el cáncer. Todavía hay algunos problemas que deben ser estudiados y resueltos antes de que se utilice el IVM en la clínica.



(1) Aunque un gran número de resultados de la investigación indican que la IVM afecta múltiples vías de señalización en las células tumorales e inhibe la proliferación, la IVM puede causar actividad antitumoral en las células tumorales a través de objetivos específicos. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha encontrado ningún objetivo exacto para la acción de la IVM. (2) La IVM regula el microambiente tumoral, inhibe la actividad de las células madre tumorales y reduce la angiogénesis tumoral y la metástasis tumoral. Sin embargo, no hay una conclusión sistemática y clara con respecto al mecanismo molecular relacionado. Por lo tanto, en futuras investigaciones, es necesario seguir explorando el mecanismo específico de IVM implicado en la regulación del microambiente tumoral, angiogénesis y EMT. (3) Se ha vuelto cada vez más evidente que la IVM puede inducir un modo de muerte celular mixta que involucra apoptosis, autofagia y piroptosis dependiendo de las condiciones celulares y el tipo de cáncer. Identificar el contribuyente predominante o más importante a la muerte celular en cada tipo y ambiente de cáncer será crucial para determinar la eficacia de los tratamientos basados en la IVM. (4) El IVM puede mejorar la sensibilidad de los fármacos quimioterapéuticos y reducir la producción de resistencia. Por lo tanto, el IVM debe usarse en combinación con otros medicamentos para lograr el mejor efecto, mientras que el plan específico de medicamentos utilizado para combinar la IVM con otros medicamentos aún está por explorar.

La mayor parte de la investigación contra el cáncer realizada en la familia avermectina se ha centrado en la avermectina y el IVM hasta ahora. Las drogas de la familia Avermectina como la selamectina [36,41,113] y la doramectina [114] también tienen efectos anticáncer, como se informó anteriormente. Con el desarrollo de derivados de la familia avermectina que son más eficientes y menos tóxicos, la investigación relevante sobre el mecanismo anticáncer de los derivados todavía tiene un gran valor. La investigación existente es suficiente para demostrar el gran potencial del IVM y sus perspectivas como un novedoso fármaco anticáncer prometedor después de investigaciones adicionales. Creemos que la IVM puede seguir desarrollarse e introducirse clínicamente como parte de nuevos tratamientos contra el cáncer en un futuro cercano.

[Ir a:](#)

#### **Declaración de Intereses Compete**

Los autores no declaran ninguna declaración de interés.

[Ir a:](#)

#### **Reconocimientos**

Este trabajo contó con el apoyo del Proyecto Equipo de Innovación en Investigación Científica de Colegios y Universidades de Anhui (2016-40), la Fundación de Ciencias Naturales de la Ciudad de Bengabu (2019-12), los Proyectos Clave de Investigación Científica de la Universidad de Bengabu (BYKY2019009ZD) y el Programa de Formación de Innovación y Emprendimiento de Estudiantes Universitarios Nacionales (201910367001).

[Ir a:](#)

#### **Referencias**

1. Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albers-Schonberg G., Jacob T.A. Ivermectina: un potente nuevo agente antiparasitario. *Ciencia*. 1983; 221;(4613):823-818 doi: 10.1126/science.6308762. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Prichard R.K., Geary T.G. Perspectivas sobre la utilidad de la moxidectina para el control de nematodos parasitarios ante el desarrollo de resistencia antihelmíntica. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2019; 1010:69-83. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.06.002. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ashour D.S. Ivermectina: De la teoría a la aplicación clínica. *Int J Antimicrob Agentes*. 2019; 54(2):134-142. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.05.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



- importación de un virus del VIH-1 y el dengue. *Biochem J.* 2012; 443(3):8516,856. doi: 10.1042/bj20120150. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Cally L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. El medicamento Aprobado por la FDA Ivermectina inhibe la replicación de SARS-CoV-2 in vitro. *Res antiviral.* 2020:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Yan S., Ci X., Chen N., Chen C., Li X., Chu X., Li J., Deng X. Efectos antiinflamatorios de la ivermectina en el modelo de ratón de asma alérgica. *Res de inflama.* 2011; 60(6):589-596. doi: 10.1007/s00011-011-0307-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Franklin K.M., Asatryan L., Jakowec M.W., Trudell J.R., Bell R.L., Davies D.L. Los receptores P2X4 (P2X4R) representan un objetivo novedoso para el desarrollo de drogas para prevenir y/o tratar los trastornos del consumo de alcohol. *Front Neurosci.* 2014; 88:176. doi: 10.3389/fnins.2014.00176. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Didier A., Loor F. La derivada de la abamectina ivermectina es un potente inhibidor de la p-glucoproteína. *Drogas anticancer.* 1996; 7(7):745-751. doi: 10.1097/00001813-199609000-00005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Markowska A., Kaysiewicz J., Markowska J., Huczynski A. Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin as anticancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019; 29(13):1549-1554. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Juarez M., Schcolnik-Cabrera A., Duenas-Gonzalez A. El fármaco multidroguado ivermectina: de un agente antiparasitario a un fármaco repositivo contra el cáncer. *Am J Cancer Res.* 2018; 8(2):317-331. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Liu J., Zhang K., Cheng L., Zhu H., Xu T. Progresos en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos antitumorales de Ivermectina. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 1414:285-296. doi: 10.2147/dddt.S237393. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Antoszczak M., Markowska A., Markowska J., Huczynski A. Vino viejo en botellas nuevas: Reparación de medicamentos en oncología. *Eur J Pharmacol.* 2020; 866 :172784. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172784. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Kobayashi Y., Banno K., Kunitomi H., Tominaga E., Aoki D. El estado actual y las perspectivas de reposición de los medicamentos se anticipan en el campo del cáncer de ovario. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30(1):e10. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e10. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Yoshida G.J. Estrategias terapéuticas de repositorio de fármacos dirigidos a la autofagia para inducir la muerte de células cancerosas: desde la fisiopatología hasta el tratamiento. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1):67. doi: 10.1186/s13045-017-0436-9. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Wurth R., Thellung S., Bajetto A., Mazzanti M., Florio T., Barbieri F. Oportunidades de repositorio de medicamentos para la terapia del cáncer: nuevas dianas moleculares para compuestos conocidos. *Discov de drogas Hoy.* 2016; 21(1):190-199. doi: 10.1016/j.drudis.2015.09.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J., Gnant M., Houssami N., Poortmans P., Ruddy K., Tsang J., Cardoso F. Cáncer de mama. *Nat Rev Dis Primeras.* 2019; 5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ginsburg O., Bray F., Coleman M.P., Vanderpuye V., Eniu A., Kotha S.R., Sarker M., Huang T.T., Allemani C., Dvaladze A., Gralow J., Yeates K., Taylor C., Oommen N., Krishnan S., Sullivan R., Kombe D., Blas M.M., Parham G., Kassami N., Conteh L. La carga global de los cánceres de las mujeres: un gran desafío en la salud global. *Lancet.* 2017; 389(10071):887-860. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31392-7. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Dou Q., Chen H.N., Wang K., Yuan K., Lei Y., Li K., Lan J., Chen Y., Huang Z., Xie N., Zhang L., Xiang R., Nice E.C., Wei Y., Huang C. Ivermectina Induce Autofagia citostática bloqueando el eje PAK1/Akt en Cáncer de Mama. *Cancer Res.* 2016; 76(15):4457-4469. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2887. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Diao H., Cheng N., Zhao Y., Xu H., Dong H., Thamm D.H., Zhang D., Lin D. Ivermectina inhibe el crecimiento tumoral mamario canino al regular la progresión del ciclo celular y la señalización WNT. *BMC Vet Res.* 2019; 15(1):276. doi: 10.1186/s12917-019-2026-2. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Diana A., Carlino F., Franzese E., Oikonomidou O., Criscitiello C., De Vita F., Ciardiello F., Orditura M. Cáncer de mama triple negativo temprano: Trato convencional y paisajes terapéuticos emergentes. *Cánceres (Basillar)* 2020; 12(4) doi: 10.3390/cánceres12040819. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Deepak K.G.K., Vempati R., Nagaraju G.P., Dasari V.R., N. S, Rao D.N., Malla R.R. Microambiental de tumor: Desafíos y oportunidades en la metastásis del cáncer de mama triple negativo. *Pharmacol Res.* 2020; 153 :104683. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104683. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Kwon Y.J., Petrie K., Leibovitch B.A., Zeng L., Mezei M., Howell L., Gil V., Christova R., Bansal N., Yang S., Sharma R., Ariztia E.V., Frankum J., Brough R., Sbirkov Y., Ashworth A., Lord C., Zelent A., Farias E., Zhou M.M., Waxman S. Inhibición selectiva de SIN3 Corepressor con Avermectinas como Estrategia Terapéutica Novel en Cáncer de Mama Triple-Orecído. *Mol Cáncer Ther.* 2015; 14(8):1824-1836. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0980-T. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Draganov D., Gopalakrishna-Pillai S., Chen Y.R., Zuckerman N., Moeller S., Wang C., Ann D., Lee P.P. La modulación de la sensibilidad P2X4/P2X7/Pannexin-1 a la ATP extracelular a través de Ivermectina induce una forma no apocóptica e inflamatoria de muerte celular cancerígena. *Sci Rep.* 2015; 5 :16222. doi: 10.1038/srep16222. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Thanh Huong P., Gurshaney S., Thanh Binh N., Gia Pham A., Hoang Nguyen H., Thanh Nguyen X., Pham-The H., Tran P.T., Truong Vu K., Xuan Duong N., Pelucchi C., La Vecchia C., Boffetta P., Nguyen H.D., Luu H.N. Papel emergente de las células tumorales circulantes en el cáncer gástrico. *Cánceres (Basel)* 2020; 12(3) doi: 10.3390/cánceres12030695. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Nambara S., Masuda T., Nishio M., Kuramitsu S., Tobo T., Ogawa Y., Hu Q., Iguchi T., Kuroda Y., Ito S., Eguchi H., Sugimachi K., Saeki H., Oki E., Maehara Y., Suzuki A., Mimori K. Efectos antitumoral del agente antiparasitario ivermectina mediante inhibición de la expresión de la proteína 1 asociado al Sí en el cáncer gástrico. *Oncotarget.* 2017; 8(64):107666-107677. doi: 10.18632/oncotarget.22587. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Zanconato F., Cordenonsi M., Piccolo S. YAP y TAZ: un centro de señalización del microambiental tumoral. *Nat Rev Cáncer.* 2019; 19(8):454-464. doi: 10.1038/s41568-019-0168-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Melotti A., Mas C., Kuciak M., Lorente-Trigos A., Borges I., Ruiz i Altaba A. El fármaco para la ceguera del río Ivermectina y las lactas macrocíclicas relacionadas inhibe las respuestas de la vía WNT-TCF en el cáncer humano. *EMBO Mol Med.* 2014; 6(10):1263-1278. doi: 10.15252/emmm.201404084. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. Una visión global del carcinoma hepatocelular: tendencias, riesgo, prevención y gestión. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Nishio M., Sugimachi K., Goto H., Wang J., Morikawa T., Miyachi Y., Takano Y., Hikasa H., Itoh T., Suzuki S.O., Kurihara H., Aishima S., Leask A., Sasaki T., Nakano T., Nishina H., Nishikawa Y., Sekido Y., Naka K., Shin-Ya K., Mimori K., Suzuki A. La señalización de la señalización de TGF1/TAZ y TGF-beta mediate hepatocarcinogénesis en ratones de Mob1a/1b. *Proc Natl Acad S S A.* 2016; 113(1):71-8. doi: 10.1073/pnas.1517188113. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Intuyod K., Hahnvajjanawong C., Pinlaor P., Pinlaor S. Antiparasio antiparasitario Ivermectin exhibe Potent Actividad anticancelariana contra Cholangiocarcinoma resistente a la geemcitabina en Vitro. *Res de lucha contra el cáncer.* 2019; 39(9):4837-4843. doi: 10.21873/anticancer.13669. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Wang Y., Su J., Wang Y., Fu D., Ideozu J.E., Geng H., Cui Q., Wang C., Chen R., Yu Y., Niu Y., Yue D. La interacción de YBX1 con G3BP1 promueve la metástasis de células renales de células carcinoma a través del eje de señalización de YBX1/G3BP1-SPP1- NF-kappaB. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1):386. doi: 10.1186/s13046-019-1347-0. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Xu W.H., Shi S.N., Xu Y., Wang J., Wang H.K., Cao D.L., Shi G.H., Qu Y.Y., Zhang H.L., Ye D.W. Implicaciones probósticas de la expresión de Aquaporina 9 en el carcinoma de células limpias de células renales. *J Transl Med.* 2019; 17(1):363. doi: 10.1186/s12967-019-2113-y. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2019. *CA Cáncer J Clin.* 2019; 69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Zhu M., Li Y., Zhou Z. La ivermectina antibiótico se dirige preferentemente al cáncer renal mediante la inducción de disfunción mitocondrial y daño oxidativo. *Comunicaciones de Investigación Bioquímica y Biofísica.* 2017; 492(3:373-378. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.097. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Arcangeli S., Pinzi V., Arcangeli G. Epidemiología del cáncer de próstata y los comentarios de tratamiento. *World J Radiol.* 2012; 4(6):241-246. doi: 10.4329/wjr.v4.i6.241. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Nappi L., Aguda A.H., Nakouzi N.A., Lelj-Garolla B., Beraldi E., Lallous N., Thi M., Moore S., Fazli L., Battsogt D., Stief S., Ban F., Nguyen N.T., Saxena N., Dueva E., Zhang F., Yamazaki T., Zoubeidi A.,



- Cherkasov A., Brayer G.D., Gleave M.- Sí. Ivermectina inhibe HSP27 y potencia la eficacia de la segmentación de oncogeno en modelos tumorales. *J Clin Invest.* 2020; 130((2):699-714. doi: 10.1172/jci130819. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Sharmeen S., Skrtic M., Sukhai M.A., Hurren R., Gronda M., Wang X., Fonseca S.B., Sun H., Wood T.E., Ward R., Minden M.D., Batey R.A., Datti A., Wrana J., Kelley S.O., Schimmer A.D. El agente antiparasitario ivermectina induce hiperpolarización de la membrana dependiente del cloruro y muerte celular en células de leucemia. *Sangre.* 2010; 116(18):3593-3603. doi: 10.1182/blo-2010-01-262675. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Apperley J.F. Leucemia mieloide crónica. *Lancet.* 2015; 385(9976):1447-1459. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62120-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Wang J., Xu Y., Wan H., Hu J. La ivermectina antibiódicamente induce selectivamente la apoptosis en la leucemia mieloide crónica a través de la inducción de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 497(1):241-247. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.063. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Dong Z., Yu C., Rezhuya K., Gulijahan A., Wang X. La regulación descendente de miR-146a promueve la tumorigenesis de células madre del cáncer cervical a través de la vía de señalización VEGF/CDC42/PAK1. *Células Artif Nanomed Biotechnol.* 2019; 47(1):3711-3719. doi: 10.1080/21691401401.2019.1664560. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Carneiro S.R., da Silva Lima A.A., de Fatima Silva Santos G., de Oliveira C.S.B., Almeida M.C.V., da Conceicao Nascimento Pinheiro M. Relación entre Estrés oxidativo y actividad física en mujeres con Lesiones intraepiteliales escamosas en un Programa de Control de Cáncer Cervical en la Amazonía brasileña. *Célula de Med xido Longev.* 2019; 2019 doi: 10.1155/2019/8909852. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Zhang P., Zhang Y., Liu K., Liu B., Xu W., Gao J., Ding L., Tao L. Ivermectina induce el paro del ciclo celular y la apoptosis de las células HeLa a través de la vía mitocondrial. *celular Prolif.* 2019; 52(2):e12543. doi: 10.1111/cpr.12543. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Moufarrij S., Dandapani M., Arthofer E., Gómez S., Srivastava A., Lopez-Acevedo M., Villagra A., Chiappinelli K.B. Terapia epigenética para el cáncer de ovario: promesa y progreso. *Clínica Epigenética.* 2019; 11(1):7. doi: 10.1186/s13148-018-0602-0. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Hashimoto H., Messerli S.M., Sudo T., Maruta H. La vertidometctina inactiva la cinasa PAK1 y bloquea el crecimiento dependiente de PAK1 de cáncer de ovario humano y líneas de células tumorales NF2. *Drug Discov Ther.* 2009; 3(6):243-246 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Kodama M., Kodama T., Newberg J.Y., Katayama H., Kobayashi M., Hanash S.M., Yoshihara K., Wei Z., Tien J.C., Rangel R., Hashimoto K., Mabuchi S., Sawada K., Kimura T., Copeland N.G., Jenkins N.A. Las pantallas de pérdida de funcionamiento in vivo identifican a KPNB1 como un nuevo oncogén fármaco en el cáncer de ovario epitelial. *Proc Natl Acad S S A.* 2017; 114(35):E7301-E7310. doi: 10.1073/pnas.1705441114. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Zhang X., Qin T., Zhu Z., Hong F., Xu Y., Zhang X., Xu X., Ma A. Ivermectin Augs the In Vitro and In Vivo Efficacy of Cisplatin in Epithelial Ovarian Cancer por suprimir Akt/mTOR Signaling. *Am J Med Sci.* 2020; 359(2):123-129. doi: 10.1016/j.amjms.2019.11.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Molinaro A.M., Taylor J.W., Wiencke J.K., Wrensch M.R. Epidemiología genética y molecular del glioma difuso adulto. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15(7):405-417. doi: 10.1038/s41582-019-0220-2. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Wen P.Y., Kesari S. Gliomas malignos en adultos. *N Engl J Med.* 2008; 359(5):492-507. doi: 10.1056/NEJMra0708126. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Liu Y., Fang S., Sun Q., Liu B. El fármaco anthemintic ivermectina inhibe la angiogénesis, el crecimiento y la supervivencia del glioblastoma a través de la disfunción mitocondrial inducta y el estrés oxidativo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 480(3):415-421. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.064. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Liu J., Liang H., Chen C., Wang X., Qu F., Wang H., Yang K., Wang Q., Zhao N., Meng J., Gao A. Ivermectina induce la muerte celular mediada por la autofagia a través de la vía de señalización AKT/mTOR en las células de glioma. *Biosci Rep.* 2019; 39(12) doi: 10.1042/bsr20192489. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Kwak H.J., Kim Y.J., Chun K.R., Woo Y.M., Park S.J., Jeong J.A., Jo S.H., Kim T.H., Min H.S., Chae J.S., Choi E.J., Kim G., Shin S.H., Gwak H.S., Kim S.K., Hong E.K., Lee G.K., Choi K.H., Kim J.H., Kim J.H., Yoo H., Park J.B.B., Lee S.H. La regulación descendente de Spry2 por miR-21 desencadena malignidad en gliomas humanos. *Oncogén.* 2011; 30(21):2433-2442. doi: 10.1038/onc.2010.620. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



66. Yin J., Park G., Lee J.E., Choi E.Y., Park J.Y., Kim T.H., Park N., Jin X., Jung J.E., Shin D., Hong J.H., Kim H., Yoo H., Lee S.H., Kim Y.J., Park J.B., Kim J.H. DEAD-box RNA helicase DDX23 modula el glioma malignidad mediante la elevación de la biogénesis miR-21. *Cerebro*. 2015; 138(Pt 9):2553-2570. doi: 10.1093/brain/awv167. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Kircik L.H., Del Rosso J.Q., Layton A.M., Schaubert J. Más de 25 años de experiencia clínica con Ivermectina: Panorama general de la seguridad para aumentar el número de indicaciones. *J Drogas Dermatol*. 2016; 15(3):325-332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Chen Y.P., Chan A.T.C., Le Q.T., Blanchard P., Sun Y., Ma J. Carcinoma nasofaríngeo. *Lancet*. 2019; 394(10192):64-80. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30956-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Gallardo F., Mariamé B., Gence R., Tilkin-Mariamé A.-F. Las lapillas macíclicas inhibe la proliferación de células naocrofengésicas a partir de la inhibición de PAK1 y reducen el crecimiento tumoral in vivo. *Diseño, Desarrollo y Terapa de Drogas*. 2018; 12 :2805-2814. doi: 10.2147/dddt.S172538. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Thawani R., McLane M., Beig N., Ghose S., Prasanna P., Velcheti V., Madabhushi A. Radiomics y radiogenómicas en el cáncer de pulmón: Revisión para el clínico. *Cáncer de pulmón*. 2018; 115 :34-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.10.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Patel H., Yacoub N., Mishra R., White A., Long Y., Alanazi S., Garrett J.T. Avances actuales en el tratamiento del melanoma BRAF-Mutant. *Cánceres (Basillar) 2020*; 12(2) doi: 10.3390/cancers12020482. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Franken M.G., Leeneman B., Gheorghe M., Uyl-de Groot C.A., Haanen J., van Baal P.H.M. Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de red de eficacia y resultados de seguridad en melanoma avanzado. *Eur J Cáncer*. 2019; 123123:58-71. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Gallardo F., Teiti I., Rochaix P., Demilly E., Jullien D., Mariamé B., Tilkin-Mariamé A.F. Macociclica Lactones Block Melanoma Growth, Metastases Development y Potentiate Activity of Anti-BRAF V600 Inhibidores. *Clínicas Clínicas Cáncer*. 2016; 1(1):4-14. doi: 10.1016/j.clsc.2016.05.01. e3. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Deng F., Xu Q., Long J., Xie H. Suprimir la autofagia dependiente de ROS.TFE3 mejora la apoptosis inducida por ivermectin en las células del melanoma humano. *Diario de Bioquímica Celular*. 2018; 120(2):1702-1715. doi: 10.1002/jcb.27490. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Nagata S. Apoptosis y limpieza de células apoptóticas. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36 :489-517. doi: 10.1146/anurev-immunol-042617-053010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Degtarev A., Yuan J. Ampliación y evolución de los programas de muerte celular. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9(5):378-390. doi: 10.1038/nrm2393. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Galluzzi L., Green D.R. Funciones autofagia-independientes de la maquinaria de la autofagia. *Celular*. 2019; 177(7):1682-1699. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.026. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Levy J.M.M., Towers C.G., Thorburn A. Apuntando a la autofagia en el cáncer. *Nat Rev Cáncer*. 2017; 17(9):528-542. doi: 10.1038/nrc.2017.53. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Gewirtz D.A. Las cuatro caras de la autofagia: implicaciones para la terapia contra el cáncer. *Cancer Res*. 2014; 74(3):647-651. doi: 10.1158/0008-5472.Can-13-2966. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Galluzzi L., Pietrocola F., Bravo-San Pedro J.M., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Cecconi F., Codogno P., Debnath J., Gewirtz D.A., Karantza V., Kimmelman A., Kumar S., Levine B., Maiuri M.C., Martin S.J., Penninger J., Piacentini M., Rubinsinsztein D.C., Simon H.U., Simonsen A., Thorburn A.M., Velasco G., Ryan K.M., Kroemer G. Autofarina en transformación maligna y progresión del cáncer. *Embo j*. 2015; 34(7):856-880. doi: 10.15252/embj.201490784. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Demaria S., Formenti S.C., Kroemer G. Activando la autofagia para potenciar la quimioterapia inmunogénica y la radioterapia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(4):247o258. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.183. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Ravegnini G., Sammarini G., Nannini M., Pantaleo M.A., Biasco G., Hrelia P., Angelini S. Tumores estrónmos gastrointestinales (GIST): Enfrentando la muerte celular entre la autofagia y la apoptosis. *Autofagia*. 2017; 13(3):452-463. doi: 10.1080/15548627.2016.1256522. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Marino G., Niso-Santano M., Baehrecke E.H., Kroemer G. Autoconsumo: la interacción de la autofagia y la apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(2):81-94. doi: 10.1038/nrm3735. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Fang Y., Tian S., Pan Y., Li W., Wang Q., Tang Y., Yu T., Wu X., Shi Y., Ma P., Shu Y. Pyroptosis: Una nueva frontera en el cáncer. *Biomed Pharmacother.* 2020; 121 :109595. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109595. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. Receptores de detección de DAMP en inflamación estéril y enfermedades inflamatorias. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20((2):95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Gasdermin D activado en inflammente causa piroptosis mediante la formación de poros de membrana. *Naturaleza.* 2016; 535(7610):153-158. doi: 10.1038/nature18629. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. 87. Zheng Z., Li G. Mecanismos y Regulación Terapéutica de Pyroptosis en Enfermedades Inflamatorias y Cáncer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4) doi: 10.3390/ijms21041456. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Han S.J., Lovaszi M., Kim M., D-Agati V., Hasko G., Lee H.T. El receptor P2X4 exacerba el IAquí isquémico e induce la señalización inflamativa tubular proximal renal NLRP3. *Faseb j.* 2020; 34(4):5465-54-5482. doi: 10.1096/fj.201903287R. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. 89. O'Brien C.A., Kreso A., Jamieson C.H. Cáncer células madre y auto-renovación. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(12):3113-3120. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2824. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Huang Z., Wu T., Liu A.Y., Ouyang G. Los potenciales de diferenciación y transdiferenciación de las células madre cancerosas. *Oncotarget.* 2015; 6(37):39550-39563. doi: 10.18632/oncotarget.6098. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Las células madre de Glioma promueven la radioresistencia mediante la activación preferencial de la respuesta por daños al ADN. *Naturaleza.* 2006; 444(7120):756-760. doi: 10.1038/nature05236. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Dean M., Fojo T., Bates S. Las células madre tumorales y la resistencia a los medicamentos. *Nat Rev Cáncer.* 2005; 5; 5(4:275-284. doi: 10.1038/nrc1590. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Li X., Lewis M.T., Huang J., Gutierrez C., Osborne C.K., Wu M.F., Hilsenbeck S.G., Pavlick A., Zhang X., Chamness G.C., Wong H., Rosen J., Chang J.C. Resistencia intrínseca de las células tumorígenas del cáncer de mama a la quimioterapia. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(9:672-679. doi: 10.1093/jnci/djn123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Diehn M., Clarke M.F. Células madre y radioterapia: nuevas percepciones sobre la radiorresistencia tumoral. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98( 24:1755-1757. doi: 10.1093/jnci/djjj505. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Domínguez-Gomez G., Chávez-Blanco A., Medina-Franco J.L., Saldivar-Gonzalez F., Flores-Torrontegui Y., Juarez M., Díaz-Chavez J., González-Fierro A., Duenas-Gonzalez A. Ivermectina como inhibidor de células madre cancerosas. *Mol Med Rep.* 2018; 17(2):3397-3403. doi: 10.3892/mmr.2017.8231. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Kim J.H., Choi H.S., Kim S.L., Lee D.S. El PAK1-Stat3 Signaling Pathway Activa la Transcripción de genes IL-6 y la Formación de Cáncer de Mama de Cáncer de Mama Humana. *Cánceres (Basel)* 2019; 11(10) doi: 10.3390/cancers11101527. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Wang J., Seebacher N., Shi H., Kan Q., Duan Z. Estrategias novedosas para prevenir el desarrollo de la resistencia multifármaco (MDR) en el cáncer. *Oncotarget.* 2017; 8(48):84559-84571. doi: 10.18632/oncotarget.19187. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Niazi M., Zakeri-Milani P., Najafi Hajivar S., Soleymani Goloujeh M., Ghobakhlou N., Shahbazi Mojarrad J., Valizadeh H. Estrategias basadas en Nano para superar la resistencia a los medicamentos mediados por p-glucoproteínas. *Experto Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(9:1021-1033. doi: 10.1080/17425255.2016.1196186. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Dong J., Qin Z., Zhang W.D., Cheng G., Yehuda A.G., Ashby C.R., Jr., Chen Z.S., Cheng X.D., Qin J.J. Estrategias de química medicinal para descubrir inhibidores de la P-glucoproteína: Actualización. *Resistente a las drogas Updat.* 2020; 4949:100681. doi: 10.1016/j.drug.2020.100681. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Kibria G., Hatakeyama H., Harashima H. Resistencia multifármaco al cáncer: mecanismos involucrados y estrategias para la elusión mediante un sistema de administración de medicamentos. *Arch Pharm Res.* 2014; 37(1):4-1. doi: 10.1007/s12272-013-0276-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Lespine A., Dupuy J., Orlowski S., Nagy T., Glavinas H., Krajcsi P., Alvinerie M. Interacción de la ivermectina con proteínas de resistencia a los medicamentos (MRP1, 2 y 3) *Chem Biol Interact.* 2006; 159159:169o 179. doi: 10.1016/j.cbi.2005.11.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Pouliot J.F., L-Heureux F., Liu Z., Prichard R.K., Georges E. Reversación de resistencia multifármaco asociada a la glicoproteína P mediante ivermectina. *Biochem Pharmacol.* 1997; 53((1):17-25. doi: 10.1016/s0006-2952(96)00656-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Lespine A., Martin S., Dupuy J., Roulet A., Pineau T., Orłowski S., Alvinerie M. Interacción de las lactones macrocíclicas con P-glicoproteína: relación estructura-afinidad. *Eur J Pharm Sci.* 2007; 30(1):84-94. doi: 10.1016/j.ejps.2006.10.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Jiang L., Wang P., Sun Y.J., Wu Y.J. Ivermectina invierte la resistencia a los medicamentos en las células cancerosas a través de la vía EGFR/ERK/Akt/NF-kappaB. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1):265. doi: 10.1186/s13046-019-1251-7. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Loibl S., Gianni L. Cáncer de mama HER2 positivo. *Lancet.* 2017; 389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32417-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A. Resistencia adquirida a la terapia dirigida a EGFR en cáncer de pulmón de células no pequeñas: Mecanismos y estrategias terapéuticas. *Tratamiento del cáncer Rev.* 2018; 6565:1-10. doi: 10.1016/j.ctr.2018.02.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Choi S.K., Kam H., Kim K.Y., Park S.I., Lee Y.S. Targeting Heat Choque Protein 27 en Cáncer: Un objetivo fármaco para el tratamiento del cáncer? *Cánceres (Basel)* 2019; 11(8) doi: 10.3390/cancers11081195. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Kumar R., Gururaj A.E., Barnes C.J. p21 en cáncer. *Nat Rev Cáncer.* 2006; 6((6:459-471. doi: 10.1038/nrc1892. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Rane C.K., Minden A. P21 activada señalización cinasa en el cáncer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 54 .40-49. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Dammann K., Khare V., Gasche C. Tracing PAKs desde inflamación GI hasta cáncer. *Gut.* 2014; 63; 6(7:1173-1184. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306768. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Kumar R., Li D.Q. PAKs en la progresión del cáncer humano: desde Inicio hasta Cáncer Terapéutico y Futuro Oncobiología. *Adv Cancer Res.* 2016; 130 :137209. doi: 10.1016/bs.acr.2016.01.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Guzzo C.A., Furtek C.I., Porras A.G., Chen C., Tipping R., Clineschmidt C.M., Sciberras D.G., Hsieh J.Y., Lasseter K.C. Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la escalada de altas dosis de ivermectina en sujetos adultos sanos. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(10):1122-1133. doi: 10.1177/009127002401382731. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Geyer J., Gavrilova O., Petzinger E. Penetración cerebral de ivermectina y selamectina en *mdr1a, b* P-glicoproteína- y *bcrp*-diotras deficientes ratones. *J Vet Pharmacol Ther.* 2009; 32(1):87o96. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.01007.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Gao A., Wang X., Xiang W., Liang H., Gao J., Yan Y. Reversión de la resistencia multifármaco mediada por P-glicoproteína in vitro por doramectina y nemadectina. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 6262:393-3399. doi: 10.1211/jpp.62.03.0016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]