

Original Article

Cómo citar:

Pozo Sanhueza, P., Mondaca Muñoz, J. P., Díaz Aguirre, P. A., & Escalona Arranz, J. C. (2026). Aplicaciones y limitaciones de CRISPR-Cas9 en la terapia del cáncer de mama: Una revisión estructurada de la evidencia (2018-2026). *Orange Journal*, 8(14), 36-51. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2026.14.04>

Aplicaciones y limitaciones de CRISPR-Cas9 en la terapia del cáncer de mama: Una revisión estructurada de la evidencia (2018-2026)

Applications and limitations of CRISPR-Cas9 in breast cancer therapy: A structured evidence review (2018–2026)

Patricia Pozo Sanhueza¹ , José Patricio Mondaca Muñoz² , Paulo Alexander Díaz Aguirre³ ,
Julio César Escalona Arranz⁴ 

¹ Académico del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile. ppozo@ucn.cl

² Estudiante de la carrera de Química y Farmacia. Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile. jose.mondaca01@alumnos.ucn.cl

³ Estudiante de la carrera de Química y Farmacia. Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile. paulo.diaz@alumnos.ucn.cl

⁴ Académico del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile. julio.escalona@ucn.cl
(Autor de correspondencia)

Recibido: 26 de abril de 2026

Aceptado: 10 de julio de 2026

Resumen

Esta revisión estructurada evaluó las aplicaciones biomédicas y las limitaciones del sistema CRISPR-Cas9 en el tratamiento del cáncer de mama. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en PubMed de artículos publicados entre el 1 de enero de 2018 y el 27 de mayo de 2026, utilizando las palabras clave «*CRISPR-Cas9*», «*Breast cancer*» y «*Clinical trial*». El proceso de selección siguió dos etapas rigurosas con criterios de inclusión y exclusión predefinidos, analizando títulos, resúmenes y textos completos. Se identificaron doce estudios, ninguno de los cuales correspondía a ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, las investigaciones preclínicas aportaron pruebas alentadoras, incluida la validación exitosa de nuevas dianas terapéuticas, la inhibición del crecimiento tumoral y estrategias para superar la resistencia a los fármacos. Estos hallazgos destacan el potencial de CRISPR-Cas9 como una herramienta poderosa para avanzar en la investigación del cáncer de mama y en futuras aplicaciones terapéuticas. No obstante, su traslación clínica sigue limitada por desafíos importantes, particularmente en lo que respecta a lograr una administración dirigida precisa, minimizar los efectos *off-target* y gestionar las respuestas inmunitarias. Superar estos obstáculos será esencial para materializar todo el potencial terapéutico de CRISPR-Cas9 en oncología.

Palabras clave: CRISPR- Cas9; Cáncer de mama; Edición génica; Terapia; Medicina personalizada.

Abstract

This structured review evaluates the biomedical applications and limitations of the CRISPR-Cas9 system in breast cancer therapy. A comprehensive PubMed search was conducted for articles published between January 1, 2018, and May 27, 2026, using the keywords "CRISPR-Cas9," "Breast cancer," and "Clinical trial." The selection process followed two rigorous stages with predefined inclusion and exclusion criteria, analyzing titles, abstracts, and full texts. Twelve studies were identified, none of which corresponded to clinical trials in humans. However, preclinical investigations provided encouraging evidence, including successful validation of novel therapeutic targets, inhibition of tumor growth, and strategies to overcome drug resistance. These findings highlight the potential of CRISPR-Cas9 as a powerful tool for advancing breast cancer research and future therapeutic applications. Nonetheless, clinical translation remains limited by significant challenges, particularly in achieving precise targeted delivery, minimizing off-target effects, and managing immune

responses. Addressing these barriers will be essential for realizing the full therapeutic promise of CRISPR-Cas9 in oncology.

Keywords: CRISPR-Cas9; Breast Cancer; Gene Editing; Therapy; Personalized Medicine.

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, por lo que es considerado un problema a nivel mundial. Las estadísticas muestran que en el 2022 casi 10 millones personas en el mundo fallecieron por esta causa (WHO, 2024). Entre los varios tipos de cáncer de mayor incidencia se encuentran el de próstata en hombres, de pulmón y el cáncer de mama, que es uno de los más frecuentes en la población femenina, con alta incidencia en la morbilidad (Ahmed et al., 2021). En 2024, se diagnosticaron alrededor de 2,43 millones de nuevos casos de cáncer de mama en el mundo, ubicándolo como el segundo cáncer maligno con mayor número de diagnósticos en ambos sexos y primero en mujeres. Ese mismo año, esta enfermedad resultó la causa de muerte de 694.660 personas en el mundo, representando un 7,1% de todas las defunciones relacionadas con cáncer y del 16,2% de las muertes por cáncer en mujeres. (WHO, 2024). En Chile, en el 2023 registró un total de 30796 defunciones por cáncer, de los cuales 1.874 decesos correspondieron al cáncer de mama (Ministerio de Salud de Chile., s. f.).

Entre las principales causas de esta enfermedad se hace referencia a la predisposición genética. Los cambios en los genes que controlan el correcto funcionamiento de las células pueden ocurrir bajo condiciones de error tras replicación, daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico) por sustancias nocivas del ambiente, y herencia familiar (Hanahan, 2022; López-Otín et al., 2013). Para el cáncer de mama en particular, los factores de riesgo descritos son: antecedentes familiares, densidad del tejido mamario durante la mamografía, consumo de hormonas como estrógeno combinado con progestinas, consumo de alcohol y obesidad (Barzaman et al., 2020).

En este contexto, tratamientos y terapias innovadoras respecto al cáncer de mama, resultan de extrema importancia. Bajo esta premisa, en 2018 se realizó una revisión respecto a los nuevos tratamientos para el cáncer de mama, y entre ellas, una de las terapias génicas más revolucionarias, es el CRISPR-Cas9 (Samadi et al., 2018). El CRISPR-Cas9 es una herramienta de edición génica que permite editar regiones del ADN de una célula (Zhao et al., 2021), macromolécula que contiene y porta la información genética para el correcto funcionamiento del organismo (Oudelaar & Higgs, 2021). Sin embargo, la literatura revisada hasta la fecha, muestra escasas revisiones que ofrezcan una visión holística del desarrollo del CRISPR-Cas9 ha tenido en el tratamiento del cáncer de mama en los últimos años. Por ello, y a pesar de la rápida expansión de la investigación oncológica basada en CRISPR, se dificulta determinar hasta qué punto esta herramienta ha progresado hacia aplicaciones clínicamente aplicables al cáncer de mama.

A diferencia de las neoplasias hematológicas, en las que las células malignas o inmunitarias pueden manipularse "*ex vivo*" y posteriormente readministrarse, la aplicación directa de sistemas CRISPR en tumores sólidos como el cáncer de mama requiere una administración eficiente y selectiva de la maquinaria de edición a las células tumorales "*in vivo*" (Grigg et al., 2026). Al tratarse de un tumor sólido, el cáncer de mama presenta una arquitectura tisular compleja, una matriz extracelular que puede limitar la penetración de los sistemas de administración y un microambiente tumoral heterogéneo e inmunosupresor (Madigan et al., 2023). Esta complejidad se ve agravada por la marcada heterogeneidad molecular del cáncer de mama, que comprende distintos subtipos con características biológicas y perfiles de expresión génica diferenciados, así como una importante heterogeneidad intratumoral de naturaleza genética, fenotípica y microambiental (Caswell-Jin et al., 2021). En consecuencia, un blanco genético potencialmente relevante para una subpoblación tumoral puede no estar presente o no desempeñar la misma función en otras poblaciones celulares, mientras que la evolución clonal y la plasticidad tumoral pueden favorecer la persistencia de subpoblaciones no afectadas por una intervención dirigida (Turner et al., 2021; Cerci et al., 2026). Estas limitaciones ayudan a explicar por qué la aplicación terapéutica directa de la edición génica en cáncer de mama permanece predominantemente en etapas preclínicas y justifican una evaluación estructurada de las



estrategias de edición, los sistemas de administración y los vacíos que aún dificultan su traducción clínica (Grigg et al., 2026; Madigan et al., 2023).

Considerando estos antecedentes, el presente trabajo de revisión se propone el análisis exhaustivo de la evidencia científica disponible sobre el CRISPR-Cas9 en el tratamiento del cáncer de mama, evaluando su potencial biomédico, principales limitaciones y retos que implican su implementación.

Marco teórico

Etiopatogenia del Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad oncológica caracterizada por el crecimiento de células malignas en el tejido mamario originado por alteraciones genéticas y moleculares que afectan los mecanismos normales de proliferación celular y apoptosis, permitiendo que las células tumorales sobrevivan, se multipliquen e invadan tejidos cercanos o distantes (Katsura et al., 2022). Además, factores hormonales, genéticos y ambientales participan en su desarrollo, destacando mutaciones como BRCA1 y BRCA2, exposición prolongada a estrógenos, obesidad, sedentarismo y envejecimiento (Katsura et al., 2022; Li et al., 2022).

El cáncer de mama se clasifica como una enfermedad heterogénea, ya que presenta distintos subtipos moleculares definidos por la presencia o ausencia de receptores hormonales de estrógenos (ER), progesterona (PR) y del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (Barzaman et al., 2020; Li et al., 2022). Los tipos más frecuentes corresponden al cáncer de mama hormonodependiente o luminal, que expresa ER y/o PR y suele responder a terapias endocrinas (Barzaman et al., 2020; Li et al., 2022). En contraste, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) se caracteriza por la ausencia de ER, PR y HER2, siendo uno de los subtipos más agresivos debido a su alta capacidad invasiva, resistencia terapéutica y peor pronóstico (Li et al., 2022). Este subtipo presenta una mayor cantidad de células madre tumorales y elevada heterogeneidad molecular, lo que dificulta su tratamiento y hace que la quimioterapia sea actualmente la principal alternativa terapéutica (Barzaman et al., 2020).

La heterogeneidad molecular del cáncer de mama y la identificación de genes conductores han favorecido el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas; sin embargo, la caracterización genómica por sí sola no permite determinar qué alteraciones representan verdaderas dependencias funcionales del tumor ni cuáles contribuyen a la progresión o resistencia terapéutica. En este contexto, la evolución de las herramientas bioinformáticas ha permitido integrar grandes volúmenes de datos ómicos mediante análisis multivariado y aprendizaje automático, facilitando la identificación de características asociadas al cáncer de mama y la generación de hipótesis sobre potenciales dianas terapéuticas. Estudios recientes han combinado perfiles metagenómicos, predicción de metabolitos mediante herramientas como AMPHORA2 y antiSMASH, y modelos de aprendizaje automático para identificar características asociadas con la enfermedad, ilustrando el creciente papel del análisis computacional en la investigación oncológica. (Manzoor et al., 2026).

Sin embargo, la identificación computacional de candidatos requiere validación funcional para establecer su relevancia biológica. En este contexto, las herramientas CRISPR-Cas han adquirido especial relevancia, no solo como plataformas de edición génica, sino también como instrumentos de genómica funcional capaces de identificar vulnerabilidades, dianas terapéuticas y mecanismos de resistencia en modelos de cáncer de mama (Samuels et al., 2025).

Fundamentos de CRISPR-Cas. Mecanismo y aplicaciones

El sistema CRISPR-Cas fue descubierto en 1987 en *E. coli*; al hallarse secuencias palindrómicas repetitivas de ADN (se leen igual en ambas direcciones: 5'→3' y 3'→5' en la hebra complementaria), separadas por fragmentos variables denominados espaciadores (Bolotin et al., 2005). Las repeticiones de esas secuencias repetitivas de ADN suelen tener longitudes constantes que oscilan entre los 21 a 47 pares de bases, mientras que los espaciadores muestran mayor variabilidad oscilando entre los 20 a 72 pares y sin una secuencia fija (Goren et al., 2016; Nidhi et al., 2021).

Posteriormente se identificaron en otras bacterias y arqueas como *Haloferax mediterranei*, descubriéndose que provenían de fragmentos de ADN viral. Esto permitió concluir que el sistema cumplía una función de defensa inmunológica, capaz de reconocer y eliminar material genético extraño durante infecciones, identificando genes cercanos asociados a estas secuencias, encargados de codificar proteínas con función defensiva (Ishino et al., 2018). Finalmente fueron llamados genes Cas ("CRISPR-associated genes") y en 2002 se propuso el nombre de CRISPR. La figura 1 muestra una línea del tiempo desde el hallazgo inicial en *E. coli* hasta la demostración experimental de su función inmunológica.

La posterior caracterización de las nucleasas Cas y, particularmente, de Cas9 como una endonucleasa programable mediante ARN transformó este sistema defensivo bacteriano en una herramienta de manipulación genética de amplio alcance. En oncología mamaria, esta transición ha sido especialmente relevante, ya que la posibilidad de inactivar, activar o modificar genes de manera dirigida permite evaluar experimentalmente la función de alteraciones moleculares identificadas mediante estudios genómicos. De este modo, CRISPR-Cas ha contribuido a desplazar el análisis desde la simple identificación de mutaciones o cambios de expresión hacia la determinación funcional de genes esenciales, vulnerabilidades tumorales e interacciones potencialmente aprovechables para el desarrollo terapéutico en los distintos subtipos de cáncer de mama (Samuels et al., 2025).

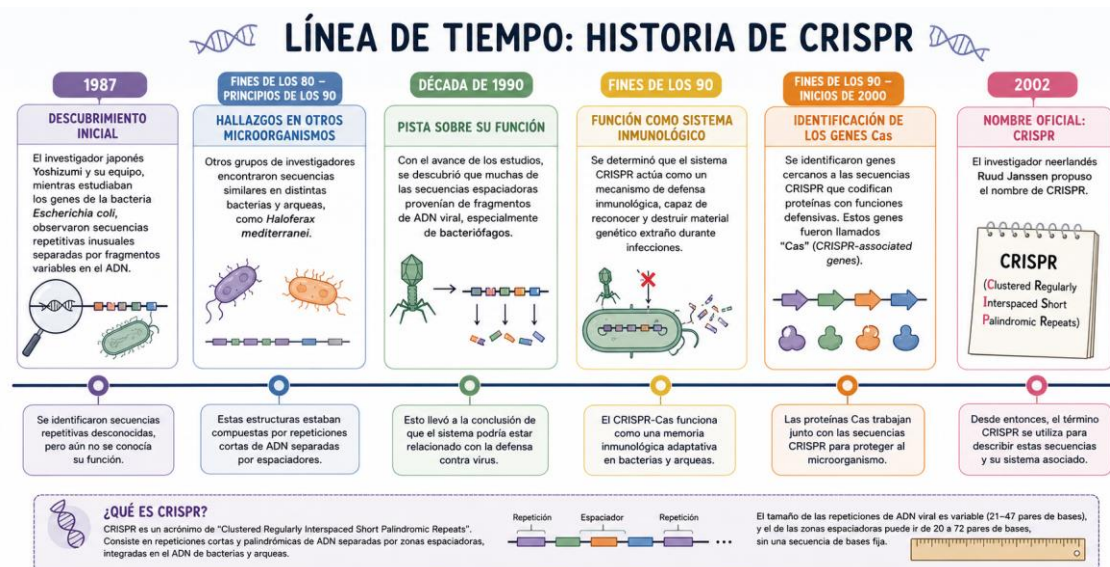


Figura 1. Línea de tiempo sobre el descubrimiento del CRISPR-Cas. Generada con asistencia de inteligencia artificial (Chat GPT), a partir de instrucciones dadas por los autores.

Ante una invasión viral, las repeticiones generan pequeños fragmentos de ARN: CRISPR RNA (crRNA), que actúa como guía específica; y el trans-activating CRISPR RNA (tracrRNA), que facilitan la formación del complejo con las enzimas endonucleasas cas1 y cas2. Estas enzimas son las encargadas de cortar fragmentos del ADN exógeno (viral o plasmídico) para su posterior integración a las zonas espaciadoras del CRISPR (Nuñez et al., 2014; Xu & Li, 2020). En reinfecciones, el crRNA reconocen secuencias virales y guía junto a los fragmentos de tracrRNA a la enzima cas9 para cortarlas (Figura 2). La capacidad de cas9 de ser dirigida por ARN guía hacia secuencias específicas de ADN le otorga gran potencial biomédico, pues los científicos diseñan ARN guías para editar genes de interés (Zhang et al., 2021).

Aplicaciones: Terapias celulares basadas en CRISPR-Cas9

El CRISPR-Cas9 permite editar genes mediante Cas9 guiada por ARN, aplicándose en terapias génicas. En cáncer una estrategia es la modificación de linfocitos T, eliminando genes que limitan su acción y añadiendo receptores como NY-ESO-1 para mejorar el reconocimiento de células tumorales (Stadtmauer et al., 2020), estrategia que ha ampliamente discutida en revisiones recientes (Christopher & Zhou, 2026; Ng et al., 2026).

Otra estrategia corresponde a las terapias CAR-T, donde los linfocitos T se modifican para reconocer antígenos tumorales específicos como BCMA, CD19, SLAMF7 y CD38 (Figura 3), especialmente en mieloma múltiple y otros cánceres hematológicos (Bruno et al., 2021).

CRISPR-Cas9 también permite editar genes específicos asociados al cáncer. La reparación del gen TP53, mutado en cáncer de próstata, que restauró la función de la proteína p53 y aumentó la apoptosis de células tumorales es un ejemplo de ello (Batir et al., 2019). Además, la eliminación del gen *PDCD1* mejoró la actividad antitumoral de los linfocitos T modificados (Batir et al., 2019). En conjunto, estas estrategias reflejan el potencial de la edición génica en oncología (Rehman et Abbas, 2026)

ESQUEMA DEL FUNCIONAMIENTO DE CRISPR

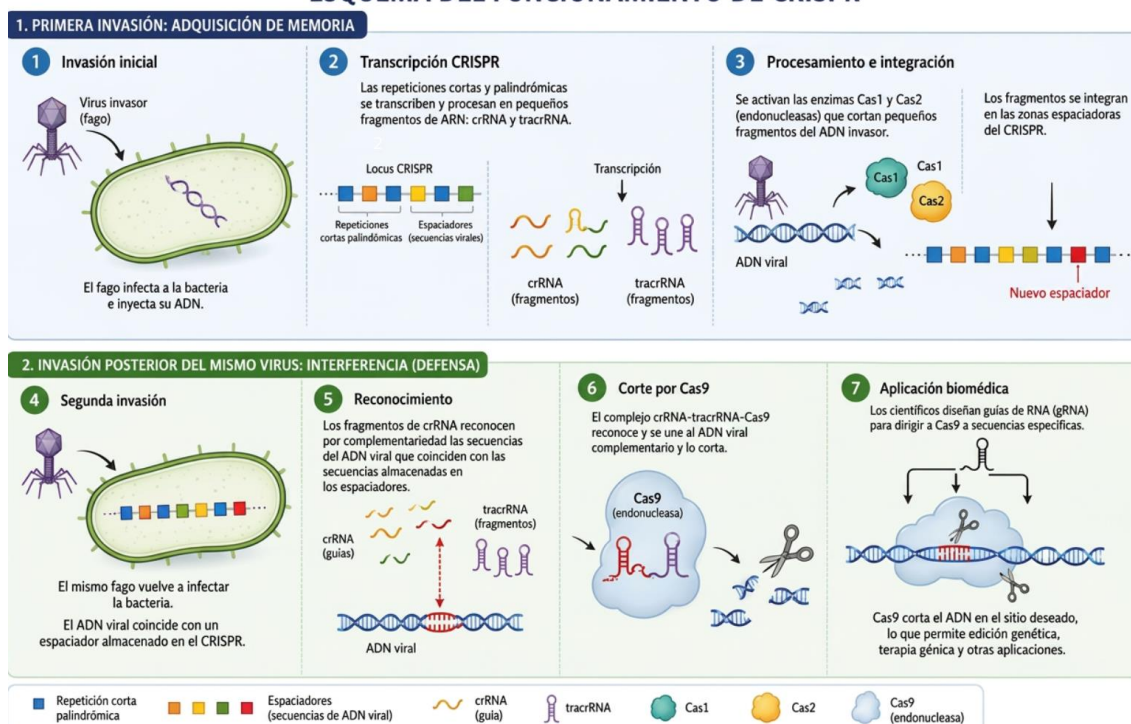
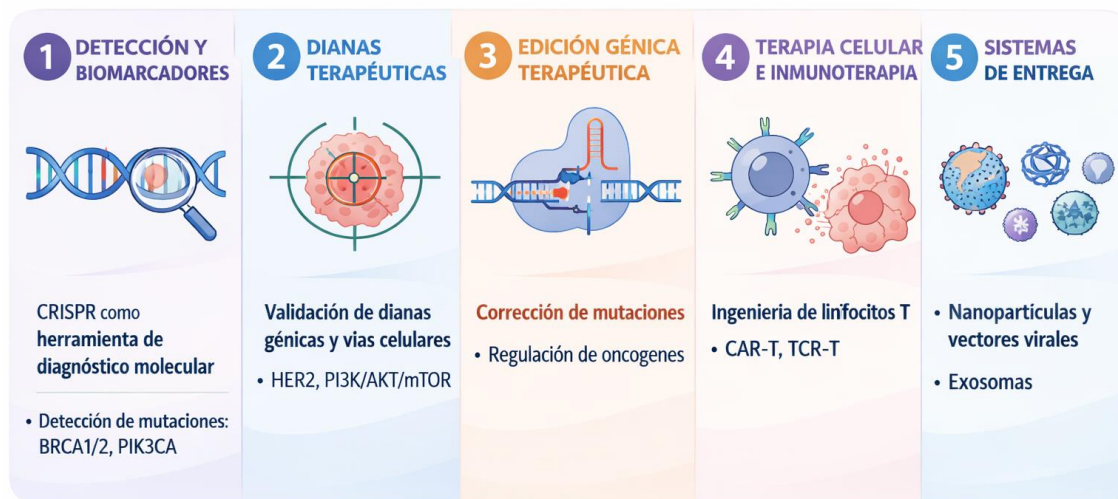


Figura 2. Mecanismo de acción del CRISPR-Cas9. Figura generada con asistencia de inteligencia artificial (Chat GPT), a partir de instrucciones dadas por los autores.

Aplicaciones del CRISPR-Cas9 en cáncer de mama



CRISPR-Cas9 en cáncer de mama: Nuevas estrategias para diagnóstico y tratamiento

Figura 3. Aplicaciones del CRISPR-Cas9 en cáncer de mama. Figura generada con asistencia de inteligencia artificial (Chat GPT), a partir de instrucciones dadas por los autores.

Metodología

Con el propósito de asegurar la transparencia y reproducibilidad del proceso de búsqueda y selección documental, la estrategia metodológica de esta revisión estructurada fue descrita siguiendo criterios de reporte aplicables de la declaración PRISMA 2020, adaptados a las características y alcance de la presente revisión (Page et al., 2021). Se realizó la búsqueda de documentos científicos en inglés indexados en la base de datos PubMed/MEDLINE, debido a su alta relevancia y confiabilidad, lo que permitió acceder a artículos científicos de elevada calidad y revisión por pares. La estrategia de búsqueda empleó combinaciones de términos MeSH (del inglés Medical Subject Headings) y palabras claves como "CRISPR-Cas9" y "Breast cancer" combinadas mediante los operadores booleanos AND y OR para ampliar la cobertura y exhaustividad de la búsqueda. Adicionalmente se aplicó el filtro de "Clinical trial" con el propósito de identificar evidencia clínica relacionada con la aplicación terapéutica del CRISPR-Cas9 en el cáncer de mama y/o estudios que implican una potencial aplicación clínica de los mismos.

La revisión incluyó artículos publicados entre enero de 2018 y mayo de 2026, fecha en que se realizó la última búsqueda. Este intervalo se definió tomando como referencia inicial el artículo de revisión de Samadi y colaboradores (Samadi et al., 2018). Este artículo, con casi una década de publicado, ha sido reconocido como referente del potencial terapéutico del sistema CRISPR-Cas9 en el cáncer de mama, sus principales limitaciones como los efectos off-target y las dificultades de entrega del sistema. A partir de esta publicación, se estableció el marco temporal a partir del cual evaluar los avances posteriores en el uso de CRISPR-Cas9 como estrategia terapéutica.

La selección de los artículos científicos para esta revisión estructurada se realizó en dos etapas. Como criterios de inclusión se consideraron las publicaciones comprendidas dentro del período de tiempo establecido anteriormente, estudios originales y revisiones relevantes con texto disponible, y trabajos que abordan la utilización del CRISPR-Cas9 como herramienta de edición génica con potencial aplicación terapéutica o experimental en el cáncer de mama.



En la primera etapa de selección de artículos científicos, se llevó a cabo un análisis del título y el resumen de cada publicación, tabulándose los artículos científicos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, registrando su referencia en PubMed, además de anotaciones sobre su utilidad y apartados interesantes dentro del artículo que podrían abordarse en la presente revisión estructurada. Como criterios de exclusión se descartaron estudios sin acceso al texto completo y publicaciones que no abordaron aplicaciones terapéuticas o de investigación relacionadas con el objetivo principal de esta revisión.

En la segunda etapa de selección de artículos científicos, se realizó una revisión y análisis crítico del contenido de cada publicación, evaluando su diseño experimental, los principales resultados, la pertinencia metodológica y su contribución al objetivo de la presente revisión. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria mediante la revisión de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, con el propósito de identificar publicaciones adicionales potencialmente relevantes que no hubieran sido recuperadas mediante la estrategia inicial en PubMed/MEDLINE. Los estudios identificados mediante esta estrategia complementaria fueron sometidos al mismo proceso de evaluación crítica y a los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la selección inicial.

Resultados

La estrategia de búsqueda con las palabras claves "CRISPR-Cas9" y "Breast cancer" y el filtro "Clinical trial" identificó en la primera etapa un total de 10 artículos potencialmente elegibles entre enero del 2019 y mayo de 2026. Tras la primera etapa de selección basada en el análisis del título y resumen, se excluyeron tres artículos (Jafarian et al., 2019; Lou, 2022; Sheikh et al., 2026) por no abordar directamente la utilización del sistema CRISPR-Cas9 como estrategia terapéutica en el cáncer de mama. De las siete publicaciones restantes y luego de un análisis profundo del contenido, metodología y bibliografía evidenciaron la ausencia de estudios clínicos, clasificando todos como evidencias experimentales preclínicas.

El análisis de las referencias bibliográficas de esos siete artículos seleccionados (segunda etapa/estrategia de selección) reveló otros cinco nuevos artículos, evidenciando lo pertinente de esta estrategia aplicada. El corpus final quedó conformado por un total de 12 artículos, de ellos seis con evidencias experimentales preclínicas y seis de revisión las cuales se desglosan en la Tabla 1.

El análisis por separado de los artículos seleccionados permitió detectar que los estudios experimentales utilizaron principalmente líneas celulares humanas representativas de distintos subtipos moleculares del cáncer de mama. Entre los modelos empleados se encontraron células con receptores de estrógeno positivos, líneas HER2 positivas y líneas de cáncer de mama triple negativo. También se utilizaron organoides, muestras tumorales humanas, xenoinjertos celulares y xenoinjertos derivados de pacientes que fueron implantados en ratones (Athanasopoulou et al., 2025; Chatterjee et al., 2025; Chen et al., 2021; Dekkers et al., 2020; Mintz et al., 2020; Tau et al., 2025). En todos los modelos, el CRISPR-Cas9 fue utilizado como herramienta de cribado funcional, inactivación génica y validación de posibles dianas terapéuticas, incluyendo mecanismos relacionados con resistencia farmacológica y sensibilidad a tratamientos. En todos los casos, se concluye que los resultados obtenidos constituyen un paso de avance hacia la implementación de esta técnica en futuros estudios clínicos, sin embargo, como ya se declaró anteriormente, ninguno de ellos utilizó el CRISPR-Cas9 para este fin.

No obstante, de este análisis integral se logró identificar algunos puntos de interés. En dos artículos (Chakraborty et al., 2026; Yaremenko et al., 2025) se definen y explican las posibles limitaciones de las terapias relacionadas al CRISPR-Cas9 en esta patología, mientras que en otro (Ahmed et al., 2021) se reconoce la ausencia de estudios clínicos como principal debilidad.

Discusión de resultados

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos que utilicen el CRISPR-Cas9 como tratamiento para el cáncer de mama en humanos, la revisión realizada permitió extraer varios artículos que describen ensayos preclínicos en el que emplean el CRISPR-Cas9 para modelar, estudiar y explorar estrategias terapéuticas frente al cáncer de



mama (Athanasopoulou et al, 2025; Chatterjee et al, 2025; Chen et al, 2021; Dekkers et al., 2020; Mintz et al., 2020; Tau et al, 2025). En ellos se demostró que el CRISPR-Cas9 resulta útil para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo al ser empleado para eliminar los genes CXCR4 y CXCR7 por separado o en conjunto, siendo verificados estos resultados mediante la técnica de PCR. En el caso de las eliminaciones de CXCR4 y CXCR7 por separado, se redujo significativamente la proliferación del cáncer de mama, retrasando la fase G1/S. Mientras que, en el caso de la eliminación conjunta de ambos genes, hubo una reducción mucho mayor a estos procesos biológicos (Yang et al., 2019). Estos resultados sugieren que la edición simultánea de ambos receptores podría producir un efecto superior al observado mediante la eliminación individual, evidenciando el potencial de CRISPR-Cas9 para estudiar intervenciones entre vías moleculares relevantes para la progresión tumoral.

Tabla 1.

Aspectos significativos en de los estudios relacionados con el sistema CRISPR-Cas9 en el tratamiento del cáncer de mama en el período 2018 a mayo 2026

Año	Autor	Tipo de estudio	Modelo	CRISPR-Cas9	Gen diana	Subtipo	Hallazgo principal	Evidencia
2018	Chen	Revisión	—	Múltiples estrategias	Múltiples	Múltiples	CRISPR/Cas9 para identificar y revertir mecanismos de resistencia a fármacos en cáncer de mama. Posibilidades y limitaciones en la medicina personalizada.	Revisión
2020	Dekkers	Experimental	Organoides epiteliales mamarios humanos + xenotrasplante en ratones	Knockout múltiple	TP53, PTEN, RB1, NF1	ER+ luminal	La edición genes supresores tumorales transformó organoides mamarios humanos normales en tumores luminales ER+ tras el trasplante.	<i>In vitro + in vivo</i>
2020	Mintz	Experimental	Líneas celulares TNBC + modelo 3D tumor-on-a-chip	Knockout de PARP1	PARP1	TNBC; BRCA1 - mutado	PARP1 sensibilizó células TNBC con BRCA1 mutado a doxorubicina, gemcitabina y docetaxel en 2D; no extrapolable a modelos 3D.	<i>In vitro</i>
2021	Ahmed	Revisión	—	Estrategias terapéuticas y de administración	Múltiples	Múltiples	Identifica genes candidatos y estrategias terapéuticas	Preclínico
2021	Chen	Experimental	Líneas celulares + xenoinjertos	Cribado CRISPR	GSG2/Haspin	Múltiples	La inhibición de Haspin sensibiliza los tumores a la inhibición de Aurora-A	<i>In vitro + in vivo</i>
2022	Karn	Revisión	—	Múltiples estrategias	Múltiples	Múltiples	Revisa avances, aplicaciones terapéuticas, inmunoterapia, resistencia, sistemas de administración y limitaciones de CRISPR/Cas9 en cáncer de mama.	Revisión
2023	Tiwari	Revisión	—	Múltiples estrategias	Múltiples	TNBC	Evidencia sobre CRISPR/Cas9 en TNBC, incluyendo oncogenes, resistencia, regulación epigenética, inmunoterapia y administración. Destaca la limitada entrega <i>in vivo</i> como la barrera clínica.	Revisión
2025	Athanasopoulou	Experimental	Líneas celulares de cáncer de mama	NSUN2 KO	NSUN2	Múltiples	NSUN2 regula el paisaje de modificación de ARN m5C	<i>In vitro</i>
2025	Chatterjee	Experimental	SW480 + MCF-7 + HepG2 + ratones	DNMT3A KO/edición	DNMT3A	Múltiple	DNMT3A contribuye a la EMT inducida por hipoxia y a la desmetilación del ADN	<i>In vitro + in vivo</i>
2025	Tau	Experimental/ translational	Células + xenoinjertos + PDX + pacientes	Cribado CRISPR de genoma completo	NDUFC1/ NDUFB11	ER+	La fosforilación oxidativa es una vulnerabilidad de las células tolerantes a endocrino	<i>In vitro + in vivo + PDX</i>
2025	Yaremenko	Revisión	—	Potencial integración CRISPR-mRNA	Múltiples	Múltiples	Discute la futura integración de la edición génica con vacunas contra el cáncer	Revisión
2026	Chakraborty	Revisión	—	Panorama clínico	Múltiples	Múltiples	CRISPR ha alcanzado aprobación clínica en enfermedades no cancerosas, pero en cáncer sigue en investigación	Clínico/ traslacional

Leyenda: KO = Knockout (inactivación génica). EMT = Transición epitelio-mesenquimal. PDX = Patient-Derived Xenograft (xenoinjerto derivado de paciente, modelo experimental en el que se implantan directamente fragmentos de tumores humanos en ratones inmunodeficientes).



En el estudio "*miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study*", se evaluó la función de los genes miR-23b y miR27b en la progresión tumoral del cáncer de mama *in vivo*. Para ello, se utilizaron 18 ratones divididos en tres grupos: el primero recibió células tumorales modificadas para inhibir miR-23b, el segundo células tumorales modificadas para inhibir miR27b, y un grupo control sin modificaciones por CRISPR-Cas9. Las células fueron implantadas en la almohadilla de grasa mamaria en los ratones, y el estudio duró seis semanas de monitoreo (Hannafon et al., 2019).

La inhibición de los genes miR23b y miR27b redujo significativamente el crecimiento tumoral en comparación con el grupo control de ratones sin células modificadas en miR23b y miR27b por CRISPR-Cas9. Además, la inhibición de estos genes aumentó significativamente la supervivencia de los ratones al cáncer de mama (Hannafon et al., 2019). En conjunto con los resultados obtenidos para CXCR4 y CXCR7, este estudio demostró que la edición genética puede utilizarse para validar experimentalmente genes y ARN no codificantes como posibles reguladores de la progresión tumoral. Sin embargo, estos resultados corresponden a modelos preclínicos y no permiten establecer todavía la eficacia de su utilización como tratamiento de pacientes.

En un estudio reciente, la introducción de la mutación Y537S en células epiteliales de cáncer de mama estrógeno-positivo mediante CRISPR-Cas9 permitió modelar un tumor con capacidad proliferativa sostenida. Se observó que la mutación Y537S aceleró la conversión de fibroblastos normales adyacentes al tumor en fibroblastos asociados al cáncer, proceso mediado por la proteína YAP1. En consecuencia, se propone a YAP1 como diana terapéutica para limitar la conversión de fibroblastos normales hacia fibroblastos asociados al cáncer y, con ello, restringir la progresión tumoral en cáncer de mama (Gelsomino et al., 2024).

En el estudio "*Integrative CRISPR Screening and RNA Analyses Discover an Essential Role for PUF60 Interactions with 3' Splice Sites in Cancer Progression*", se utilizó CRISPR-Cas9 para identificar, junto a herramientas bioinformáticas, 69 reguladores de ARN (RNA binding proteins) de los cuales 50 se identificaron como importantes para la supervivencia del cáncer de mama triple negativo. Entre ellas la más destacada PUF60 (Tankka et al., 2026).

En el estudio *in vivo* se modificaron 231 células tumorales de cáncer de mama (MDA-MB) para que la expresión de PUF60 pueda ser reducida por doxiciclina (DOX). Tras el tratamiento con DOX, se logró observar reducción significativa de PUF60 y con ello, la reducción del 86% del tamaño tumoral por apoptosis tumoral. De esta forma, se establece como posible diana terapéutica el PUF60 para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo (Tankka et al., 2026). Este resultado es particularmente relevante porque muestra cómo el cribado mediante CRISPR puede conducir desde la identificación de reguladores moleculares hasta la validación de una vulnerabilidad terapéutica en un modelo tumoral *in vivo*.

En el estudio "*The simultaneous use of CRISPR/Cas9 to knock out the PI3Kca gene with radiation to enhance radiosensitivity and inhibit tumor growth in breast cancer*" publicado el 2024, se utilizó una línea de células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231). Estas fueron separadas en tres grupos, "NC": sin alteraciones por CRISPR-Cas9, "SCR": alteradas con CRISPR-Cas9 no dirigido, "Ko-PI3": alteradas con CRISPR-Cas9 dirigido a inhibir PI3Kca. A los tres grupos se les aplicó radiación y se logró observar que, tras la radiación, en el grupo con PI3Kca se redujo significativamente en la cantidad de células cancerosas en comparación con los otros grupos, además de la disminución de la proliferación. CRISPR-Cas9 permite la identificación de una posible diana terapéutica para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en casos de radioresistencia (Danyaei et al., 2024).

Este conjunto de resultados muestra que las aplicaciones preclínicas del CRISPR-Cas9 abarcan mecanismos diferentes: señalización y metástasis (CXCR4/CXCR7), regulación por ADN (miR-23b/miR-27b y PUF60), interacción con el microambiente tumoral (YAP1), respuesta inmunitaria (UBE2L3) y radiosensibilidad (PI3KCA). Asimismo, se ha empleado para modelar la transformación tumoral mediante la edición de genes supresores tumorales (Dekkers et al., 2020) y para validar vulnerabilidades asociadas a BRCA1/PARP1 y resistencia o sensibilidad a tratamientos (Chen et al., 2018; Mintz et al., 2020). Además, de que permite

considerar al sistema CRISPR-Cas9 como una estrategia terapéutica promisorio que justifica una mayor validación preclínica y una eventual investigación clínica en su uso frente al cáncer de mama.

Potencial y límites del CRISPR-Cas9 en aplicaciones biomédicas contra el cáncer.

Durante la presente revisión se extrajeron hallazgos importantes parcialmente relacionados al objetivo de la investigación que permiten dar otra perspectiva a la ausencia de ensayos clínicos del CRISPR-Cas9 como tratamiento para el cáncer de mama. Entre estos hallazgos están la utilización del CRISPR-Cas9 como tratamiento para distintos tipos de cánceres a parte del de mama, como cánceres resistentes de próstata, vejiga, pulmón, entre otros.

Estos antecedentes resultan relevantes, pues demuestran que la aplicación clínica de CRISPR-Cas9 en oncología no es únicamente hipotética, pues existen experiencias clínicas en otros tipos de cáncer, particularmente mediante estrategias *ex vivo* de modificación de células inmunitarias. Los estudios clínicos en células T modificadas mediante CRISPR constituyen, por tanto, una evidencia de factibilidad de la edición genética en pacientes, pero no pueden considerarse evidencia clínica específica para el cáncer de mama.

Este antecedente permite realizar una proyección sobre el posible desarrollo del CRISPR-Cas9 en cáncer de mama, pues pese a la ausencia de ensayos clínicos en humanos, que puede deberse a la elevada heterogeneidad biológica de esta enfermedad, caracterizada por la existencia de múltiples subtipos moleculares (ER+, HER2+ y triple negativo), cada uno con mecanismos de progresión y respuesta terapéutica diferentes. En este contexto, los estudios preclínicos identificados han contribuido a descubrir y validar nuevas dianas terapéuticas, así como para demostrar efectos antitumorales en modelos celulares y animales. Además, el tratamiento a través de CRISPR-Cas9 de cáncer de mama posee otras limitaciones que han de resolverse.

La ausencia de estudios clínicos específicos puede interpretarse, por tanto, como parte de una brecha traslacional entre la identificación de dianas terapéuticas y la aplicación segura de la edición genética en pacientes. Esta brecha resulta especialmente importante en tumores sólidos, donde la demostración de que una determinada edición modifique favorablemente el comportamiento de las células tumorales no resulta suficiente, sino que también es necesario lograr que el sistema de edición alcance de manera eficiente y selectiva las células tumorales dentro del organismo.

En este contexto, los sistemas de vectorización no viral constituyen una de las principales vías para reducir esta brecha traslacional. Las nanopartículas lipídicas (LNPs) pueden encapsular y proteger diferentes componentes de los sistemas CRISPR, incluyendo ARN mensajero de Cas9, ARN guía o complejos ribonucleoproteicos, y presentan ventajas relacionadas con su capacidad de carga, flexibilidad de diseño y posibilidad de incorporar estrategias de direccionamiento celular (Aziz et al., 2023; Yang & Scott, 2026). Estas características han impulsado su desarrollo como plataformas de administración de herramientas de edición genética y, más recientemente, su evaluación en modelos de tumores sólidos, donde el microambiente tumoral continúa representando una barrera para la distribución homogénea de los agentes terapéuticos (Madigan et al., 2023). Por otra parte, los exosomas y otras vesículas extracelulares representan una alternativa biológica de interés debido a su capacidad natural para transportar proteínas y ácidos nucleicos entre células y a su potencial para reducir algunos problemas asociados con la inmunogenicidad y la entrega de los componentes CRISPR (Liang et al., 2022; Balaraman et al., 2025). No obstante, tanto las LNPs como las vesículas extracelulares enfrentan todavía desafíos relacionados con el direccionamiento selectivo, la penetración en el tejido tumoral, la heterogeneidad de la captación celular, la eficiencia de carga y la producción estandarizada, por lo que constituyen estrategias prometedoras, pero aún insuficientemente consolidadas para la aplicación clínica de CRISPR-Cas9 en cáncer de mama.

Sin embargo, la incorporación de estos sistemas de vectorización no elimina por sí sola las principales limitaciones de la edición genética *in vivo*. Por ejemplo, en los artículos (Karn et al., 2022; Tiwari et al., 2023; Yaremenko et al., 2025; Chakraborty et al., 2026) se describen limitaciones que incluye la eficiencia de administración, marcando como una dificultad el hacer que el CRISPR-Cas9 actúe sobre las células diana sin

editar a células no deseadas. Además, persisten limitaciones asociadas con la respuesta inmunitaria frente a la enzima cas9, la cual podría ser detectada por el sistema inmune provocando su activación. A estas limitaciones se adicionan los efectos fuera del objetivo (off-target), la posibilidad de alteraciones genómicas no deseadas y la dificultad de alcanzar una edición suficientemente eficiente en todas las células del tumor. En consecuencia, incluso cuando la diana molecular demuestra ser relevante en modelos experimentales, su utilidad terapéutica dependerá no solo de la precisión del sistema de edición, sino también de la capacidad del vector para alcanzar el tejido tumoral con suficiente especificidad, seguridad y eficiencia. Estas limitaciones han sido señaladas como obstáculos comunes y relevantes para la traducción clínica de CRISPR-Cas9 en cáncer.

Aun así, el CRISPR-Cas9 es descrito (Ahmed et al, 2021, Chakraborty et al., 2026) con una mayor progresión que otras herramientas de edición genética como TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) y ZFNs (Zinc Finger Nucleases). Su mayor versatilidad, facilidad de diseño y menor costo experimental resultan aspectos que han contribuido a su adopción generalizada en comparación con plataformas de edición genómica anteriores. Estas características junto con la evidencia clínica obtenida mediante estrategias de edición génica en otros tipos de cáncer y la creciente cantidad de estudios preclínicos de cáncer de mama (Athanasopoulou et al., 2025; Chatterjee et al., 2025; Chen et al., 2021; Danyaei et al., 2024; Gelsomino et al, 2024; Hannafon et al., 2019; Tankka et al., 2026; Tau et al., 2025; Xu et al., 2026; Yang et al., 2019), permiten proyectar aplicaciones futuras en cáncer de mama. Una vez superadas las limitaciones relacionadas con la eficiencia de entrega, la especificidad de edición y la seguridad del sistema, el uso de CRISPR-Cas9 podría consolidarse como una alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama en futuros ensayos clínicos.

Conclusiones

El presente trabajo de revisión permitió constatar la ausencia de ensayos clínicos que evalúen la utilización terapéutica del CRISPR-Cas9 en pacientes con cáncer de mama. No obstante, la evidencia disponible respalda el uso de CRISPR-Cas9 principalmente como plataforma preclínica para identificar validar o modificar genes involucrados en la proliferación, migración, resistencia terapéutica, metabolismo y respuesta inmunitaria, comprendiendo los mecanismos moleculares implicados en la progresión tumoral, mientras que su aplicación terapéutica directa en el cáncer de mama aún no ha sido validada clínicamente. Esta diversidad de dianas evidencia el potencial de la herramienta para descubrir vulnerabilidades moleculares del cáncer de mama, pero también refleja la complejidad biológica que debe resolverse antes de una intervención terapéutica directa. Aunque en la actualidad ya existen estudios clínicos sobre el uso de CRISPR-Cas9 para el tratamiento de otros cánceres basados en terapias de células T modificadas, su aplicación en cáncer de mama aún requiere estudios que confirmen su seguridad y eficacia.

Bajo esta perspectiva, la revisión de la evidencia actual permite establecer una línea base objetiva que modera expectativas excesivamente optimistas e intenta redirigir los esfuerzos de la comunidad científica hacia la resolución de la brecha traslacional. El desarrollo y evaluación de vectores de entrega más seguros y eficientes, capaces de superar las barreras físicas del microambiente tumoral mamario y reducir riesgos de inmunogenicidad, resaltan como las prioridades de mayor relevancia a corto plazo. En consecuencia, las futuras líneas de investigación deberán centrarse en validar clínicamente estas estrategias de entrega, condición indispensable para transformar el potencial preclínico del CRISPR-Cas9 en una opción terapéutica real para el cáncer de mama. Con ello, podría materializarse la eventual incorporación terapéutica del CRISPR-Cas9, representando un avance terapéutico relevante, considerando la elevada prevalencia del cáncer de mama en la población mundial.

Referencias bibliográficas

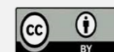
- Ahmed, M., Daoud, G. H., Mohamed, A., & Harati, R. (2021). New insights into the therapeutic applications of CRISPR/Cas9 genome editing in breast cancer. *Genes (Basel)*, 12(5), 723. <https://doi.org/10.3390/genes12050723>



- Athanasopoulou, K., Adamopoulos, P. G., Tsiakanikas, P., & Scorilas, A. (2025). Exploring the m5C epitranscriptome of mRNAs in breast cancer cells through genome engineering and long-read sequencing approaches. *Functional & Integrative Genomics*, 25(1), 136. <https://doi.org/10.1007/s10142-025-01648-4>
- Aziz, A., Rehman, U., Sheikh, A., Abourehab, M. A. S., & Kesharwani, P. (2023). Lipid-based nanocarrier mediated CRISPR/Cas9 delivery for cancer therapy. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 34(3), 398–418. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2121592>
- Balaraman, A. K., Babu, M. A., Moglad, E., Mandaliya, V., Rekha, M. M., Gupta, S., Prasad, V. G. S., Kumari, M., Chauhan, A. S., Ali, H., & Goyal, K. (2025). Exosome-mediated delivery of CRISPR-Cas9: A revolutionary approach to cancer gene editing. *Pathology - Research and Practice*, 266, 155785. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155785>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- Batır, M. B., Şahin, E., & Çam, F. S. (2019). Evaluation of the CRISPR/Cas9 directed mutant TP53 gene repairing effect in human prostate cancer cell line PC-3. *Molecular Biology Reports*, 46(6), 6471–6484. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05093-y>
- Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A., & Ehrlich, S. D. (2005). Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology*, 151, 2551–2561. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28048-0>
- Bruno, B., Wäsch, R., Engelhardt, M., Gay, F., Giaccone, L., D'Agostino, M., Rodríguez-Lobato, L. G., Danhof, S., Gagelmann, N., Kröger, N., Popat, R., Van de Donk, N. W. C. J., Terpos, E., Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Einsele, H., & Boccadoro, M. (2021). European Myeloma Network perspective on CAR T-cell therapies for multiple myeloma. *Haematologica*, 106(8), 2054–2065. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.276402>
- Caswell-Jin, J. L., Lorenz, C., & Curtis, Ch. (2021). Molecular Heterogeneity and Evolution in Breast Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 5, 79–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-060220-014137>
- Cerci, B., Saatci, O., Basik, M., & Sahin, O. (2026). Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates in breast cancer. *Drug Resistance Updates*, 85, 101353. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2026.101353>
- Chakraborty, C., Bhattacharya, M., Das, A., Agoramoorthy, G., & Lee, S. S. (2026). CRISPR-Cas9-mediated therapeutics: Current clinical trials and therapy approval landscape to treat human diseases. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 37(1), 102859. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2026.102859>
- Chatterjee, B., Majumder, P., Chen, C. C., Wang, J. P., Su, P. H., Lai, H. C., Liu, C. C., Lin, H. N., Yu, C. A., Yuan, H. S., & Shen, C. J. (2025). Hypoxia-induced genome-wide DNA demethylation by DNMT3A and EMT of cancer cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 30(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00775-x>
- Chen, A., Wen, S., Liu, F., Zhang, Z., Liu, M., Wu, Y., He, B., Yan, M., Kang, T., Lam, E. W., Wang, Z., & Liu, Q. (2021). CRISPR/Cas9 screening identifies a kinetochore-microtubule dependent mechanism for Aurora-A inhibitor resistance in breast cancer. *Cancer Communications (London, England)*, 41(2), 121–139. <https://doi.org/10.1002/cac2.12125>
- Chen, Y., & Zhang, Y. (2018). Application of the CRISPR/Cas9 system to drug resistance in breast cancer. *Advanced Science*, 5(6), 1700964. <https://doi.org/10.1002/advs.201700964>
- Christopher, C. W., & Zhou, X. (2026). In vivo CRISPR editing for cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 17, 1872510. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1872510>
- Danyaei, A., Ghanbarnasab-Behbahani, R., Teimoori, A., Neisi, N., & Chegeni, N. (2024). El uso simultáneo de CRISPR/Cas9 para eliminar el gen PI3Kca mediante radiación y así mejorar la radiosensibilidad e inhibir el crecimiento tumoral en el cáncer de mama. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 27(12), 1566–1573. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2024.79249.17167>
- Dekkers, J. F., Whittle, J. R., Vaillant, F., Chen, H. R., Dawson, C., Liu, K., Geurts, M. H., Herold, M. J., Clevers, H., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2020). Modeling breast cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human breast organoids. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), 540–544. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz196>



- Gelsomino, L., Caruso, A., Tasan, E., Leonetti, A. E., Malivindi, R., Naimo, G. D., ... & Andò, S. (2024). Evidence that CRISPR-Cas9 Y537S-mutant expressing breast cancer cells activate Yes-associated protein 1 to driving the conversion of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts. *Cell Communication and Signaling*, 22(1), 545. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01918-x>
- Goren, M. G., Doron, S., Globus, R., Amitai, G., Sorek, R., & Qimron, U. (2016). Repeat Size Determination by Two Molecular Rulers in the Type I-E CRISPR Array. *Cell reports*, 16(11), 2811-2818. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.043>
- Grigg, S., Shembrey, C., Fareh, M., Blombery, P., Corn, J. E., Seymour, J. F., & Casan, J. M. (2026). CRISPR in clinical oncology: translational advances from molecular diagnostics to therapeutics. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 23, 743–765. <https://doi.org/10.1038/s41571-026-01179-2>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hannafon, B. N., Cai, A., Calloway, C. L., Xu, Y. F., Zhang, R., Fung, K. M., & Ding, W. Q. (2019). miR-23b y miR-27b son microARNs oncogénicos en el cáncer de mama: evidencia de un estudio de delección de CRISPR/Cas9. *BMC Cancer*, 19(1), 642. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5839-2>
- Ishino, Y., Krupovic, M., & Forterre, P. (2018). History of CRISPR-Cas from encounter with a mysterious repeated sequence to genome editing technology. *Journal of bacteriology*, 200(7), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/JB.00580-17>
- Jafarian, A., Shokri, G., Shokrollahi Barough, M., Moin, M., Pourpak, Z., & Soleimani, M. (2019). Recent Advances in Gene Therapy and Modeling of Chronic Granulomatous Disease. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 18(2), 131–142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066249/>
- Karn, V., Sandhya, S., Hsu, W., Parashar, D., Singh, H. N., Jha, N. K., Gupta, S., Dubey, N. K., & Kumar, S. (2022). CRISPR/Cas9 system in breast cancer therapy: Advancement, limitations and future scope. *Cancer Cell International*, 22(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02654-3>
- Katsura, C., Ogunmwonyi, I., Kankam, H. K., & Saha, S. (2022). Breast cancer: Presentation, investigation and management. *British Journal of Hospital Medicine*, 83(2), 1–7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
- Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). The role of progesterone receptors in breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 305–314. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- Liang, Y., Iqbal, Z., Wang, J., Xu L., Xu, X., Ouyang, K., Zhang, H., Lu, J., Duan, L., & Xia, J. (2022). Cell-derived extracellular vesicles for CRISPR/Cas9 delivery: engineering strategies for cargo packaging and loading. *Biomaterials science*, 10(15), 4095-4106. <https://doi.org/10.1039/d2bm00480a>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lou, E. (2022). Quantity versus quality: Keys to adoptive cell therapy success in breast cancer. *Med*, 3(4), 220–222. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.03.007>
- Madigan, V., Zhang, F., & Dahlgren, J.E. (2023). Drug delivery systems for CRISPR-based genome editors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(11), 875-894. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00762-x>
- Manzoor, H., Jabeen, I., Saeed, M. T., Kayani, M. U. R., & Huang, L. (2025). Metagenomic analyses reveal E. coli-derived siderophores as potential signatures for breast cancer. *Journal of Translational Medicine*, 24(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07513-z>
- Ministerio de Salud de Chile, División de Prevención y Control de Enfermedades. (s. f.). *Guías de práctica clínica: Cáncer de mama – Descripción y epidemiología*. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/cancer-de-mama/descripcion-y-epidemiologia/>
- Mintz, R. L., Lao, Y. H., Chi, C. W., He, S., Li, M., Quek, C. H., Shao, D., Chen, B., Han, J., Wang, S., & Leong, K. W. (2020). CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis to validate the synergy between PARP1 inhibition and chemotherapy in BRCA1-mutated breast cancer cells. *Bioengineering & Translational Medicine*, 5(1), e10152. <https://doi.org/10.1002/btm2.10152>
- Nidhi, S., Anand, U., Oleksak, P., Tripathi, P., Lal, J. A., Thomas, G., Kuca, K., & Tripathi, V. (2021). Novel CRISPR-CAS systems: An updated review of the current achievements, applications, and future research perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3327. <https://doi.org/10.3390/ijms22073327>



- Ng, C. X., Mustafa, S., Yap, X. Y., & Lee, S. H. (2026). CRISPR/Cas9 in cancer therapy: clinical translation, mechanistic strategies, and therapeutic directions. *Frontiers in Oncology*, 16, 1888734. <https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1888734>
- Núñez, J. K., Kranzusch, P. J., Noeske, J., Wright, A. V., Davies, C. W., & Doudna, J. A. (2014). Cas1-Cas2 complex formation mediates spacer acquisition during CRISPR-Cas adaptive immunity. *Nature Structural & Molecular Biology*, 21(6), 528–534. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2820>
- Oudelaar, A. M., & Higgs, D. R. (2021). The relationship between genome structure and function. *Nature Reviews Genetics*, 22(3), 154–168. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00303-x>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, 71 <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Rehman, S. U., & Abbas, G. H. (2026) CRISPR/CAS9-based gene editing in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis on current status and future directions. *Medicine (Baltimore)*, 105(2), e47114. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000047114>
- Samadi, P., Saki, S., Dermani, F. K., Pourjafar, M., & Saidijam, M. (2018). Emerging ways to treat breast cancer: Will promises be met? *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 41(6), 605–621. <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0409-1>
- Samuels, M., Besta, S., Betrán, A. L., Nia, R. S., Xie, X., Gu, X., ... & Giamas, G. (2025). CRISPR screening approaches in breast cancer research. *Cancer and Metastasis Reviews*, 44(3), 59. <https://doi.org/10.1007/s10555-025-10275-1>
- Sheikh, M., Khobragade, D., Sakore, A., & Telrandhe, U. (2026). Harnessing albumin's natural tumor-targeting properties: Nanoplatfrom strategies for triple-negative breast cancer therapy. *Discover Nano*, 21(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s11671-025-04411-7>
- Stadtmauer, E. A., Fraietta, J. A., Davis, M. M., Cohen, A. D., Weber, K. L., Lancaster, E., ... & June, C. H. (2020). CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*, 367(6481), eaba7365. <https://doi.org/10.1126/science.aba7365>
- Tankka, A. T., Zhang, Y., Einstein, J. M., Zhou, C. J., Pham, V. N., Naritomi, J. T., ... & Yeo, G. W. (2026). Integrative CRISPR screening and RNA analyses discover an essential role for PUF60 interactions with 3' splice sites in cancer progression. *Cancer Research*, 86(7), 1586–1604. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-25-0453>
- Tau, S., Chamberlin, M. D., Yang, H., Marotti, J. D., Muskus, P. C., Roberts, A. M., ... & Miller, T. W. (2025). Oxidative phosphorylation is a metabolic vulnerability of endocrine therapy-tolerant persister cells in ER+ breast cancer. *Cancer Research*, 85(6), 1145–1161. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-1204>
- Tiwari, P. K., Ko, T. H., Dubey, R., Chouhan, M., Tsai, L. W., Singh, H. N., Chaubey, K. K., Dayal, D., Chiang, C. W., & Kumar, S. (2023). CRISPR/Cas9 as a therapeutic tool for triple negative breast cancer: From bench to clinics. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1214489. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1214489>
- Turner, K. M., Yeo, S. K., Holm, T. M., Shaughnessy, E., & Guan, J. L. (2021). Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 321(2), C343-C354. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00109.2021>
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. (2024). *GLOBOCAN 2024. Cancer Today: Fact sheets – Populations*. <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations#countries>
- Xu, J., Cheng, L., Ma, S., Gan, C., Chai, J., Zheng, X., ... & Cheng, H. (2026). In vivo CRISPR/Cas9 Screening Reveals that UBE2L3 Modulates Autophagic Flux through TSC2 Ubiquitination and Potentiates PD-1 Blockade in Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 22(6), 2950–2969. <https://doi.org/10.7150/ijbs.124937>
- Xu, Y., & Li, Z. (2020). CRISPR-Cas systems: Overview, innovations and applications in human disease research and gene therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 2401–2415. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.08.031>
- Yang, F., & Scott, T. A. (2026). Advances in lipid nanoparticles delivering genetic medicines for solid cancers. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 37(1), 102838. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2026.102838>



- Yang, M., Zeng, C., Li, P., Qian, L., Ding, B., Huang, L., ... & Wu, W. (2019). Impact of CXCR4 and CXCR7 knockout by CRISPR/Cas9 on the function of triple-negative breast cancer cells. *OncoTargets and Therapy*, 12, 3849–3858. <https://doi.org/10.2147/OTT.S195661>
- Yaremenko, A. V., Khan, M. M., Zhen, X., Tang, Y., & Tao, W. (2025). Clinical advances of mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Med*, 6(1), 100562. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.11.015>
- Zhang, H., Qin, C., An, C., Zheng, X., Wen, S., Chen, W., ... & Wu, Y. (2021). Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer. *Molecular Cancer*, 20(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01431-6>
- Zhao, Z., Li, C., Tong, F., Deng, J., Huang, G., & Sang, Y. (2021). Review of applications of CRISPR-Cas9 gene-editing technology in cancer research. *Biological Procedures Online*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12575-021-00151-x>