

## Mejorando la eficacia del sorafenib con nanopartículas en el tratamiento del hepatocarcinoma: mini revisión

Luis Roberto Galindo-Mendez<sup>a,b</sup>, Diana Ginette Zarate-Triviño<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad Medica de Alta Especialidad 25, División de Auxiliares de Diagnóstico, Av. Fidel Velázquez S/N Col. Nueva Morelos, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>b</sup>Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba S/N ciudad universitaria, San Nicolas de los Garza, Nuevo León, México

\*e-mail de autor responsable: [\\*dianazt@gmail.com](mailto:dianazt@gmail.com)

**Recibido 30 de noviembre 2025, Aceptado 10 enero 2026**

### Resumen

El hepatocarcinoma es el tipo de cáncer hepático más común y tiene un alto índice de mortalidad, este padecimiento se detecta en la mayoría de los casos en los estados avanzados de la enfermedad. El tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma avanzado es el sorafenib, el cual, es un inhibidor de tirosin-cinasas que ayuda a aumentar la sobrevida de los pacientes. Una de las razones por la cual la respuesta al sorafenib es baja, es debido a la resistencia que generan las células cancerígenas a este fármaco. La nanotecnología a ayudado a mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos mediante el uso de nano acarreadores. En esta mini revisión se describirán los mecanismos de acción antitumoral descritos para el sorafenib, los mecanismos de resistencia y como los nano acarreadores han mejorado la terapia con sorafenib al disminuir la resistencia y mejorar la entrega del fármaco en el sitio tumoral.

**Palabras clave:** Carcinoma hepatocelular, nanopartículas, entrega de fármacos.

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer, with a high mortality rate. This disease is usually detected in its advanced stages. Sorafenib, a tyrosine kinase inhibitor, is the first-line treatment for advanced HCC and helps increase patient survival. One reason for the low response to sorafenib is the resistance that cancer cells develop against this drug. Nanotechnology has improved the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of drugs through the use of nanocarriers. This mini-review describes the antitumor mechanisms of action of sorafenib, the mechanisms of resistance, and how nanocarriers have improved sorafenib therapy by reducing resistance and improving drug delivery to the tumor site.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, nanoparticles, drug delivery.

## 1. Introducción

El cáncer hepático es el tercer lugar en muertes relacionadas al cáncer y su incidencia va en aumento. El hepatocarcinoma es el tipo de cáncer hepático más común con más del 80% de los casos reportados [1, 2]. Entre los factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad se encuentran las infecciones por virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), la esteatosis hepática, el alcoholismo y la obesidad [3, 4].

Las opciones de tratamiento dependen de la etapa en la que se detecta el tumor, existen distintos tipos de estadificación, unos se basan en los datos clínicos del paciente y otros en los datos patológicos. El más aceptado a nivel internacional es el sistema de estadificación de la clínica de Barcelona (BCLC), el cual, clasifica el hepatocarcinoma en 5 etapas (0, A, B, C, D) siendo la etapa 0 la etapa muy inicial y la D la etapa terminal [4,5].

En las etapas tempranas 0 y A se utilizan estrategias curativas como resección tumoral, ablación (química o física) o trasplante hepático, en la etapa intermedia se utiliza la quimio embolización o radio embolización, por su parte, en la etapa avanzada se utiliza la quimioterapia sistémica, y en la etapa terminal se utiliza terapia de soporte [4].

A pesar de los avances en la detección y manejo de tumores, en la actualidad el hepatocarcinoma sigue siendo detectado en etapas avanzadas, debido a que, en etapas tempranas es principalmente asintomático, esto complica su tratamiento y disminuye las posibilidades de cura de los pacientes [6].

El sorafenib es el tratamiento de primera línea en el hepatocarcinoma avanzado no reseccable o metastásico. Este fármaco es clasificado en la familia de pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosin-cinasa, tiene su efecto antitumoral mediante la inhibición de múltiples receptores en la membrana celular (VEGFR, FGFR, KIT, Flt3, etc.), así como, serin/treonin cinasas intracelulares (B-Raf, Raf-1, etc.) lo cual se traduce en una inhibición de la angiogénesis, disminución de la proliferación celular, disminución de la invasión, induce/promueve la apoptosis, entre otros efectos [7-9].

Sorafenib tiene varias desventajas como una toxicidad sistémica alta con una modesta mejoría en la supervivencia del paciente, presenta efectos adversos graves como síndrome pie-mano, falla hepática e infarto al miocardio, una baja biodisponibilidad debido a su baja hidrosolubilidad y baja estabilidad en soluciones acuosas (aproximadamente 1 a 2h), además, existe evidencia de resistencia al fármaco por parte de las células cancerosas y una alta recurrencia del tumor, generando que muy pocos pacientes se beneficien altamente de este fármaco [8-11].

La nanotecnología ha llegado a revolucionar el campo de la medicina y ha demostrado mejorar los tratamientos convencionales disminuyendo la toxicidad sistémica y mejorando la entrega y liberación de fármacos en el sitio tumoral [12]. Se han utilizado diferentes nanopartículas para mejorar la eficacia de los fármacos, entre estos, están los liposomas, las nanopartículas metálicas, las nanopartículas poliméricas, las basadas en carbono, los dendrímeros, las nanopartículas de silica, entre otras [11,12].

En esta mini revisión se identificarán los principales mecanismos que se han descrito para la generación de resistencia al sorafenib y como la nanotecnología ha ayudado a revertir la resistencia y mejorar la terapia con sorafenib en el hepatocarcinoma.

## 2. Mecanismos antitumorales y resistencia al sorafenib en hepatocarcinoma

Sorafenib fue desarrollado como un inhibidor de la proteína Raf-1, lo cual, había demostrado tener un efecto antitumoral y disminución del crecimiento tumoral en varias líneas de cáncer humanas [13]. Estudios más recientes determinaron que su efecto antitumoral no se debía solo a la inhibición de esta proteína, si no que inhibía otras vías de señalización y receptores de membrana [14].

### 2.1 Mecanismo antitumoral

La inhibición de la actividad cinasa del receptor VEGF es mediante una competición con el ATP, esto se demostró mediante un ensayo con la proteína libre en tratamiento con sorafenib. En el caso de la proteína RET sorafenib tiene su mecanismo de acción por inhibición mixta. En contraste, la inhibición de c-Raf se debe a un mecanismo no competitivo. Además, se demostró que a nivel transcripcional sorafenib inhibe la expresión de RET de una manera dependiente de dosis, aumenta y después disminuye la transcripción de VEGF de una manera tiempo y dosis dependiente, pero no ejerce efecto sobre la transcripción de c-Ref ni ERK en la línea celular HepG2. La expresión de VEGF y RET no se vieron afectadas por el tratamiento con sorafenib, y su estado fosforilado se vio disminuido dependiente del tiempo, esto sugiere que sorafenib actúa en alguna molécula río abajo de la señalización de estas vías. En el caso de ERK se vio una disminución de la fosforilación de esta proteína lo cual indica que afecta la vía MEK/ERK por inhibición de la proteína ERK a nivel post transcripcional [14].

En un estudio realizado por Liu y colaboradores se determinó que a una concentración de 15 $\mu$ M de sorafenib se induce la apoptosis en las líneas celulares

HepG2 y PLC/PRF/5 aun usando un inhibidor de caspasas (ZVAD-fmk), esto demuestra que la inducción de la apoptosis no es dependiente de caspasas. Además, estudiaron la implicación de Mcl-1 y eIF4E sobre la inducción de la apoptosis causada por sorafenib y encontraron que a una concentración de 10 $\mu$ M, sorafenib reducía los niveles de Mcl-1 y fosfo-eIF4E después de 16 y 2h respectivamente, concluyendo que sorafenib causa este efecto independientemente de su efecto sobre la vía MEK/ERK. También encontraron que el sorafenib disminuye los niveles de la ciclina D1 inhibiendo la proliferación en las dos líneas celulares estudiadas [15].

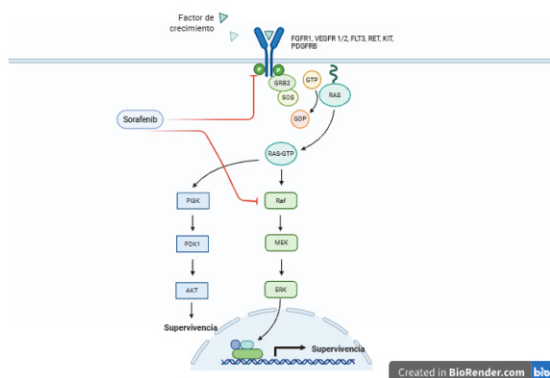


Figura 1. Mecanismo de acción del Sorafenib. Creado con BioRender.

## 2.2 Mecanismos de resistencia

A pesar de tener múltiples blancos moleculares importantes en la proliferación celular y angiogénesis, se ha presentado resistencia al sorafenib por parte de las células de hepatocarcinoma. Estos mecanismos de resistencia pueden ser intrínsecos del tumor o adquiridos, siendo incluso generados por los efectos que genera la terapia con sorafenib.

El aumento de proteínas anti apoptóticas de la familia BCL2, la disminución de PUMA, la inhibición de la escisión de la caspasa 3, inhibición de la ferroptosis, la restauración de la actividad del sistema xc, disminución de ACSL4, inhibición en la captación de hierro, inhibición/inducción de la autofagia, cambios sobre el metabolismo de la glucosa, lípidos y aminoácidos, aumento en los transportadores de eflujo, entre otros factores, se ha demostrado que juegan un papel clave en la resistencia a sorafenib, estos mecanismos de resistencia se desarrollan por medio de cambios epigenéticos en las células de hepatocarcinoma debidos a alteraciones en la expresión de ARN no codificantes, metilaciones de ARN, desmetilación de histonas y metilación de ADN [16].

El hígado es el órgano que metaboliza e inactiva tóxicos, esto le confiere resistencia intrínseca a fármacos citotóxicos. Se ha demostrado que el sorafenib es metabolizado por las enzimas UGT1A9 y CYP3A4 generando metabolitos glucuronidados y oxidados respectivamente. Sorafenib es sustrato de los transportadores OCT1 y OATP, lo cual significa que una reducción en estos disminuye la concentración intracelular, en contraste, un aumento en la expresión de los transportadores P-gp, Abcc2 y Abcc3 aumenta el eflujo de sorafenib de las células hepáticas disminuyendo su efectividad en las células hepáticas [9,17].

El microambiente tumoral juega un papel importante en el desarrollo tumoral generando el ambiente necesario para mantener el crecimiento y la diferenciación a fenotipos mas agresivos. Se ha demostrado que los fibroblastos y las células estrelladas hepáticas secretan FGF9, lo cual, aumenta la resistencia al sorafenib al activar vías de señalización pro-supervivencia, además, promueven una transición epitelio-mesenquimal generando así un tumor más agresivo que puede generar metástasis [9].

Existen vías de señalización que se sobre expresan en el hepatocarcinoma aumentando su resistencia al sorafenib, las vías de PI3K/ AKT y Wnt/ $\beta$  catenina se han relacionado al aumento en la proliferación celular aún bajo tratamiento con sorafenib, lo que genera que se mantengan las células madre cancerígenas y aumente el riesgo de recurrencia tumoral. La inhibición de la angiogénesis generada por el sorafenib produce un ambiente hipóxico en los tumores, esto genera que proteínas como HIF 1/2 generen adaptaciones metabólicas en las células cancerígenas, además, de promover la angiogénesis [18].

Se resumen los principales mecanismos de resistencia en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de resistencia al sorafenib en hepatocarcinoma.

MECANISMOS DE RESISTENCIA INTRÍNSECOS		VÍA INVOLUCRADA
Metabolismo		UGT1A9, CYP3A4
Bombas de eflujo		P-gp, Abcc2, Abcc3
<b>Mecanismos de resistencia adquiridos</b>		<b>Vía involucrada</b>
Microambiente tumoral		FGF9, transición epitelio-mesenquimal
Disminución de la apoptosis		Aumento de BCL2, disminución de PUMA, inhibición caspasa3
Cambios en el metabolismo		Aumento de actividad glucolítica, aumento en

la captación de lípidos y lipogénesis, inhibición de la conversión de ácido aspártico a urea.	
Activación de vías de señalización de supervivencia	PI3K/AKT, Wnt/ $\beta$ catenina, HIF 1/2
Aumento de la vascularización	HIF 1/2

### 3. Nano acarreadores para mejorar el tratamiento con sorafenib

Los nano acarreadores son nanopartículas que sirven para transportar, proteger y estabilizar los fármacos a través del cuerpo humano. Las propiedades de los nano acarreadores dependen de los precursores que se utilicen para su fabricación y se clasifican en orgánicos e inorgánicos. Estos nano acarreadores mejoran la farmacocinética, farmacodinamia, el perfil de toxicidad e inmunogenicidad, por lo tanto, mejoran la eficacia del fármaco. Los nano acarreadores permiten una mejor entrega de fármacos en el sitio tumoral debido al efecto de retención y permeabilidad aumentada (EPR por sus siglas en inglés *Enhanced retention and permeability*), este efecto se genera por el aumento en los espacios en la vasculatura de los tumores. Además, se puede generar una entrega activa de fármacos modificando la superficie de los nano acarreadores con ligandos, moléculas, anticuerpos, etc. Estas modificaciones sirven para dirigir los nano acarreadores a los sitios tumorales al unirse estas moléculas a receptores sobre expresados en las células tumorales mejorando la eficacia de los fármacos y disminuyendo inespecificidades [19-21].

Zhang y colaboradores sintetizaron nano acarreadores híbridos metal-polímero utilizando nanopartículas supraparamagnéticas de óxido de hierro (SPION) dentro de micelas de polietilenglicol/poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PEG/PCL) modificadas con ácido fólico cargadas con sorafenib, esta formulación permitirá liberar el sorafenib en el sitio tumoral mediante la entrega activa mediada por la sobreexpresión de receptores de folato en las células cancerígenas. Además, las partículas supraparamagnéticas permitirán ver en tiempo real como las células captan estos nano acarreadores debido a sus propiedades como agente de contraste que se pueden observar por resonancia magnética nuclear. Los resultados de su estudio muestran como las micelas modificadas con ácido fólico y cargadas con SPION y sorafenib tienen un mejor efecto inhibitorio en la línea celular HepG2, son captadas en mayor cantidad y pueden ser seguidas en tiempo real por medio de resonancia magnética nuclear pudiéndose usar como tratamiento o con fines diagnósticos [22].

Para aumentar la entrega de fármacos en el sitio tumoral Zheng y colaboradores diseñaron nano acarreadores de

PLGA/PEG modificadas con el péptido LFC131 y encapsulando sorafenib y metapristona. Demostraron que la modificación con el péptido LFC131 mejoraba la captación de los nano acarreadores al dirigirlo contra CXCR4, provocando una mayor acumulación en el tumor, además de aumentar su tiempo de vida en circulación. También observaron que la combinación de metapristona y sorafenib aumentaba la citotoxicidad y apoptosis en las células tumorales, demostrando un efecto sinérgico entre estos dos fármacos. La inhibición de la vía SDF1/CXCR4 por la metapristona y el bloqueo generado por el péptido LFC131, bloquean las señales pro-angiogénesis, inducción de la transición epitelio-mesenquimal, evasión de la inmunovigilancia, disminuyendo la capacidad metastásica del tumor y disminuyendo la resistencia al sorafenib que esta vía genera [23].

Se diseñaron nano acarreadores de sílice orgánica mesoporosa con estructuras metal orgánicas de cobre 2+ a los cuales se les cubrió con mPEG y el péptido SP94 y se cargó en ellos doxorubicina/ sorafenib. Estos nano acarreadores presentaban una capa de mPEG que protegía a pH fisiológico (7.4) el péptido SP94, el cual, reconoce secuencias en la membrana de células hepáticas. Al llegar los nano acarreadores a un pH ligeramente más ácido (5.5) el grupo tiol que unía el mPEG a los nano acarreadores se hidroliza permitiendo que el péptido SP94 se una a los blancos moleculares en la membrana de las células de hepatocarcinoma permitiendo que sean absorbidas por pinocitosis. Una vez que los nano acarreadores estaban dentro de las células el grupo tiol y el Cu reaccionan con el glutatión generando el colapso de los nano acarreadores y liberando así el sorafenib y la doxorubicina. Estos nano acarreadores demostraron tener buen efecto antitumoral con una disminución *in vivo* de las toxicidades sistémicas generadas por el sorafenib y la doxorubicina, además de acumularse selectivamente en el sitio tumoral [24].

Otro tipo de nano acarreadores que se diseñaron para terapia dirigida contra hepatocarcinoma fue el de Pusta y colaboradores. Ellos desarrollaron nanopartículas magnéticas y las conjugaron con un aptámero (TLS11a) que reconoce células de hepatocarcinoma. Demostraron que estos nano acarreadores aumentaban la especificidad de entrega al ser captados mas eficientemente por la línea celular HepG2 en comparación con la línea sana BJ. También observaron que la toxicidad de estos nano acarreadores era mayor en la línea HepG2 en comparación con la línea BJ, aunque, esta citotoxicidad era moderada en comparación con el sorafenib solo [12].

### 4. Conclusiones y perspectivas futuras

Los nano acarreadores son nanopartículas versátiles que nos pueden ayudar a mejorar las características de los fármacos. El uso de moléculas que modifiquen la

selectividad o especificidad de los nano acarreadores ha sido uno de los avances más recientes en la nanotecnología, generando así sistemas que mejoran la capacidad de entrega de fármacos en los sitios tumorales y disminuyen los efectos tóxicos de las terapias utilizadas contra el cáncer. Estos nano acarreadores pueden disminuir la resistencia que se genera contra el sorafenib al aumentar la dosis intracelular, modificar vías de señalización mediante la entrega de otros fármacos sinérgicos o moléculas ligando que bloqueen receptores. Estas estrategias aumentan la efectividad del sorafenib y mejoran su tolerabilidad, por lo menos en ensayos *in vivo* con modelos murinos.

El uso de nano acarreadores para mejorar la terapia sistémica contra el hepatocarcinoma es prometedor. Encontrar nuevas moléculas que sirvan para diferenciar células tumorales de células sanas mejorará la entrega dirigida de sorafenib y al combinarse con otros fármacos citotóxicos mejoraría la respuesta antitumoral. El uso de nano acarreadores funcionales que generen efectos biológicos específicos (como aumentar la apoptosis en células tumorales o inhibir transportadores de eflujo de fármacos) aumentaría la efectividad de la terapia contra el hepatocarcinoma.

Es necesario evaluar cual es la forma en que afectan a los organismos estos nano acarreadores, aunque en estudios *in vitro* sean aparentemente inocuos, ya que, en tratamientos crónicos como lo es la terapia contra el cáncer, pudieran tener efectos indeseados o acumulación en el caso de nano acarreadores de precursores inorgánicos.

## 5. Agradecimientos

No aplica.

## 6. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## 7. Referencias

- [1] Aobulaisan, K., Li, Q., Deng, C., Yang, F., Xie, Z., Jia, W., & Yin, D. (2025). ASGPR-targeted micelles co-delivering lenvatinib and COPI siRNA for hepatocellular carcinoma via dual-targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 216, 107308. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107308>
- [2] Qu, Y., Chen, C., Sun, F., Liu, S., Zhao, G., Zhao, Z., Liu, C., Jiang, X., & Li, T. (2025). Epigenetic modulation with nanosatellite triggers tumoricidal immunity for hepatocellular carcinoma treatment. *Nature Communications*, 16(1), 7340. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61974-w>
- [3] Cisneros-Garza, L. E., González-Huezo, M. S., Moctezuma-Velázquez, C., Ladrón De Guevara-Cetina, L., Vilatobá, M., García-Juárez, I., Alvarado-Reyes, R., Álvarez-Treviño, G. A., Allende-Pérez, S., Bornstein-Quevedo, L., Calderillo-Ruiz, G., Carrillo-Martínez, M. A., Castillo-Barradas, M., Cerda-Reyes, E., Félix-Leyva, J. A., Gabutti-Thomas, J. A., Guerrero-Ixtlahuac, J., Higuera-de-la-Tijera, F., Huitzil-Meléndez, D., ... Torrecillas-Torres, L. (2022). II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. Parte I: Epidemiología y diagnóstico. *Revista de Gastroenterología de México*, 87(2), 216-234. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2021.10.002>
- [4] Reig, M., Forner, A., Ávila, M. A., Ayuso, C., Minguez, B., Varela, M., Bilbao, I., Bilbao, J. I., Burrel, M., Bustamante, J., Ferrer, J., Gómez, M. Á., Llovet, J. M., De La Mata, M., Matilla, A., Pardo, F., Pastrana, M. A., Rodríguez-Perálvarez, M., Tabernero, J., ... Bruix, J. (2021). Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*, 156(9), 463.e1-463.e30. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
- [5] Balogh, J., Victor, D., Asham, E. H., Burroughs, S. G., Bektour, M., Saharia, A., Li, X., Ghobrial, M., & Monsour, H. (2016). Hepatocellular carcinoma: A review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*,

- Volume 3*, 41-53.  
<https://doi.org/10.2147/JHC.S61146>
- [6] Tang, C., He, C., Wang, D., Guo, J., Yin, X., Ye, H., Wu, L., Zhang, Y., Zeng, S., Zeng, X., Liu, C., Chen, J., & Fang, C. (2025). Co-delivery of sorafenib and an FSP1 inhibitor triggers dual ferroptosis in tumor cells and immunosuppressive macrophages for enhanced immunotherapy in mouse models of hepatocellular carcinoma. *Nature Communications*, *16*(1), 10096. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65056-9>
- [7] Cheng, A.-L., Hsu, C.-H., Shen, Y.-C., Shao, Y.-Y., & Hsu, C. (2014). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, *85*.  
<https://doi.org/10.2147/JHC.S45040>
- [8] Gong, L., Giacomini, M. M., Giacomini, C., Maitland, M. L., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2017). PharmGKB summary: Sorafenib pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, *27*(6), 240-246.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000279>
- [9] Dahiya, M., & Dureja, H. (2022). Sorafenib for hepatocellular carcinoma: Potential molecular targets and resistance mechanisms. *Journal of Chemotherapy*, *34*(5), 286-301.  
<https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1955202>
- [10] Kianamiri, S., Shokri, E., Maleki, P., Soudi, S., Soltaninejad, H., & Sadeghzadeh, M. (2025). Novel curcumin nanocarrier for targeting drug delivery of mitochondria proves efficacy in in vivo experiments on hepatocellular carcinoma mice models. *Scientific Reports*, *15*(1), 35114.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-19147-8>
- [11] R, V., Shetty, M. P., S, S., Shenoy, R. P., Mutalik, S., & Bharati, S. (2025). Arabinogalactan-Functionalized Gold Nanoparticles Demonstrated Remarkable Anticancer Therapeutic Effect against Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Pharmaceutics*, *22*(11), 6646-6657.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00598>
- [12] Pusta, A., Tertis, M., Ciocan, B., Turcu, R., Crăciunescu, I., Diculescu, V. C., Stan, G. E., Bulat, S., Porfire, A., Petru, A.-E., Fizeșan, I., Mirel, S., & Cristea, C. (2025). Aptamer-Modified Magnetic Nanoparticles as Targeted Drug Delivery Systems for Hepatocellular Carcinoma. *Pharmaceutics*, *17*(10), 1292.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101292>
- [13] Wilhelm, S. M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H., Chen, C., Zhang, X., Vincent, P., McHugh, M., Cao, Y., Shujath, J., Gawlak, S., Eveleigh, D., Rowley, B., Liu, L., Adnane, L., Lynch, M., Auclair, D., ... Trail, P. A. (2004). BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Research*, *64*(19), 7099-7109. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1443>
- [14] Mao, W., Shao, M., Gao, P., Ma, J., Li, H., Li, G., Han, B., & Yuan, C. (2012). The important roles of RET, VEGFR2 and the RAF/MEK/ERK pathway in cancer treatment with sorafenib. *Acta Pharmacologica Sinica*, *33*(10), 1311-1318.  
<https://doi.org/10.1038/aps.2012.76>

- [15] Liu, L., Cao, Y., Chen, C., Zhang, X., McNabola, A., Wilkie, D., Wilhelm, S., Lynch, M., & Carter, C. (2006). Sorafenib Blocks the RAF/MEK/ERK Pathway, Inhibits Tumor Angiogenesis, and Induces Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Model PLC/PRF/5. *Cancer Research*, 66(24), 11851-11858. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1377>
- [16] Qi, D., Qin, Y., Zhu, H., Li, Y., & Han, S. (2025). Resistance of first-line targeted drugs in hepatocellular carcinoma: The epigenetic regulation mechanisms. *Cell Death & Disease*, 16(1), 875. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08105-x>
- [17] Edginton, A. N., Zimmerman, E. I., Vasilyeva, A., Baker, S. D., & Panetta, J. C. (2016). Sorafenib metabolism, transport, and enterohepatic recycling: Physiologically based modeling and simulation in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(5), 1039-1052. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3018-6>
- [18] Zou, Y., Wan, X., Zhou, Q., Zhu, G., Lin, S., Tang, Q., Yang, X., & Wang, S. (2025). Mechanisms of drug resistance in hepatocellular carcinoma. *Biological Procedures Online*, 27(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12575-025-00281-6>
- [19] Vandamme. (2008). Nanocarriers as pulmonary drug delivery systems to treat and to diagnose respiratory and non respiratory diseases. *International Journal of Nanomedicine*, 1. <https://doi.org/10.2147/IJN.S1045>
- [20] Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H., & Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 64(5), 1020-1037. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70901-5](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70901-5)
- [21] Zhu, Y., Ge, D., Wang, J., Sun, H., Li, W., & Ren, H. (2025). Emerging nanomedicine for liver diseases treatment. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 786. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03832-x>
- [22] Zhang, L., Gong, Zhang, Ma, Zhang, & Shen. (2013). Targeted therapy for human hepatic carcinoma cells using folate-functionalized polymeric micelles loaded with superparamagnetic iron oxide and sorafenib in vitro. *International Journal of Nanomedicine*, 1517. <https://doi.org/10.2147/IJN.S43263>
- [23] Zheng, N., Liu, W., Li, B., Nie, H., Liu, J., Cheng, Y., Wang, J., Dong, H., & Jia, L. (2019). Co-delivery of sorafenib and metapristone encapsulated by CXCR4-targeted PLGA-PEG nanoparticles overcomes hepatocellular carcinoma resistance to sorafenib. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1216-x>
- [24] Ling, J., Jiang, Y., Yan, S., Dang, H., Yue, H., Liu, K., Kuang, L., Liu, X., & Tang, H. (2022). A novel pH- and glutathione-responsive drug delivery system based on in situ growth of MOF199 on mesoporous organic silica nanoparticles targeting the hepatocellular carcinoma niche. *Cancer Nanotechnology*, 13(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12645-022-00139-6>