UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossoma e
imunolipossoma**

Gabriela Fávero Galvão

**Ribeirão Preto
2019**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
GABRIELA FÁVERO GALVÃO

**Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossoma e
imunolipossoma**

Ribeirão Preto
2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossoma e
imunolipossoma**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientado: Gabriela Fávero Galvão

Orientadora: Profa. Dra. Renata Fonseca
Vianna Lopez

Coorientadora: Profa. Dra. Raquel Petrilli

**Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Ciências Farmacêuticas em 20/09/2019. A versão original
encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto/USP.**

Ribeirão Preto
2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Galvão, Gabriela Fávero

Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossoma e imunolipossoma. Ribeirão Preto, 2019.

83 p.: il.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Lopez, Renata Fonseca Vianna

1. Iontoforeses. 2. Tráfego Intracelular. 3. Nanopartículas

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gabriela Fávero Galvão

Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossomas e imunolipossoma.

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Suzinei e Luís, por serem tão dedicados e amorosos comigo ao longo de meus dias e contribuírem na minha formação pessoal e profissional. Patrocinadores de meus sonhos e grandes incentivadores do aprendizado, sempre priorizaram meus estudos e de minha irmã em suas vidas. Exemplo de família e amor incondicional.

À minha querida irmã, Alyne, por compartilhar comigo tantos momentos especiais, por sempre me apoiar, aconselhar, ser minha inspiração pessoal e profissional. Grata pelo companheirismo de toda vida.

Aos meus avós, Glória e Vicente (em memória), por se dedicarem com tanto afeto por mim desde pequenina, ao constante apoio e torcida infinitos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez que me permitiu fazer parte de seu grupo de trabalho, incentivando-me a cada passo, a cada conquista e a cada erro, onde encontrou sempre uma nova oportunidade de re(construir) o conhecimento e aprendizado. A dedicação que tem com sua profissão é inspiração diária para seus alunos. Sua alegria é contagiante e todo empenho e carinho que deposita em seus alunos e na ciência torna tudo mais leve. Como é bom poder aprender!

“É o tempo da travessia. Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos”.

(Fernando Pessoa)

RESUMO

GALVÃO, G. F. Avaliação da iontoforese no transporte celular de lipossoma e imunolipossoma. 2019. 086f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

A iontoforese é um método físico que utiliza uma corrente elétrica constante de baixa intensidade para aumentar a permeação de fármacos através da pele. Sua aplicação associada a lipossomas tem mostrado resultados positivos no tratamento tópico do carcinoma de células escamosas (SCC), os quais superexpressam o receptor de fator de crescimento epidermal (EGFR). Assim, a funcionalização dos lipossomas com o anti-EGFR cetuximabe (imunolipossomas) aumenta a eficiência do tratamento iontoforético. A translocação das nanopartículas lipossomais através da membrana plasmática das células tumorais pode ser afetada pela iontoforese e influenciar no tráfego intracelular das nanopartículas e do fármaco que elas carregam impactando na resposta biológica. Desta forma, o objetivo desse trabalho foi investigar a influência da iontoforese nas vias de internalização e tráfego intracelular de lipossomas e imunolipossomas de cetuximabe, contendo ou não o quimioterápico 5-fluoracil (5-FU). As nanopartículas foram obtidas e caracterizadas na presença do marcador fluorescente 3,3'-diocetadeciloxacarbocianina perclorato (DiO) para facilitar a visualização do *uptake*, vias de endocitose e tráfego intracelular dos lipossomas e imunolipossomas brancos (sem fármaco) e contendo 5-FU pelas células de SCC da pele humana A431. A iontoforese aumentou o *uptake* das nanopartículas em pelo menos 6 vezes, sendo que a internalização dos imunolipossomas foi aproximadamente 2,5 vezes maior do que a dos lipossomas independente do tempo de tratamento. A expressão do EGFR nas células A431 foi confirmada por ensaios de degradação do receptor por *immunoblotting*, assim como a interação dos imunolipossomas com o EGFR. As vias de endocitose das nanopartículas foram significativamente modificadas pela iontoforese. Passivamente (sem iontoforese) os lipossomas foram internalizados por vias não endocíticas; já os imunolipossomas foram auxiliados por vias dependentes de clatrina, caveolina e macropinocitose. Quando a iontoforese foi aplicada, a internalização dos lipossomas foi mediada por macropinocitose e caveolina, enquanto a dos lipossomas foi mediada por macropinocitose e clatrina. O tráfego intracelular das nanopartículas, mas principalmente dos receptores de membrana EGFR, também foi alterado na presença da iontoforese: a membrana plasmática se rearranjou e passou a englobar um grupo de células, a marcação do EGFR diminuiu sensivelmente, a co-localização das nanopartículas com os endossomos primários foi alterada e a expressão dos lisossomos foi significativamente reduzida, principalmente após iontoforese dos imunolipossomas. Conclui-se, desta forma, que a iontoforese, além de aumentar a permeação cutânea de fármacos, altera as vias de internalização celular das nanopartículas e o padrão de expressão do EGFR e dos lisossomos, podendo ser vantajosa na diminuição da resistência aos tratamentos com anticorpos e na maior eficiência na biodisponibilidade de quimioterápicos.

Palavras-chave: iontoforese, tráfego intracelular, nanopartículas

ABSTRACT

GALVÃO, G. F. **Evaluation of the iontophoresis in liposome and immunoliposome cell transport**. 2019. 086f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Iontophoresis is a physical method that uses a constant low intensity electric current to increase the permeation of drugs through the skin. Its application associated with liposomes has shown positive results in the topical treatment of squamous cell carcinoma (SCC), which overexpress the epidermal growth factor receptor (EGFR). Thus, liposome functionalization with anti-EGFR cetuximab (immunoliposomes) increases the efficiency of iontophoretic treatment. The translocation of liposomal nanoparticles across the tumor cell membrane may be affected by iontophoresis and influence the intracellular traffic of the nanoparticles and of the drugs they carry, impacting the biological response. Therefore, the objective of this study was to investigate the influence of iontophoresis on the internalization pathways and intracellular traffic of liposomes and immunoliposomes, whether or not containing 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy. Nanoparticles were obtained and characterized in the presence of the fluorescent marker 3,3'-dioctadecyloxacarbocyanine perchlorate (DiO) to facilitate visualization of uptake, endocytosis pathways and intracellular traffic of blank nanoparticles (without drug) and containing 5-FU by A431 human skin SCC cells. Iontophoresis increased nanoparticle uptake by at least 6-fold, and the internalization of immunoliposomes was approximately 2.5-fold greater than that of liposomes regardless of treatment time. EGFR expression in A431 cells was confirmed by immunoblotting receptor degradation assays as well as the interaction of immunoliposomes with EGFR. The endocytosis pathways of nanoparticles were significantly modified by iontophoresis. Passively (without iontophoresis) the liposomes were internalized by non-endocytic pathways; immunoliposomes were aided by clathrin, caveolin and macropinocytosis dependent pathways. When iontophoresis was applied, liposome internalization was mediated by macropinocytosis and caveolin, while immunoliposome internalization was mediated by macropinocytosis and clathrin. Intracellular traffic of nanoparticles, but mainly EGFR membrane receptors, was also altered in the presence of iontophoresis: the cell membrane rearranged to encompass a group of cells, EGFR labeling decreased significantly, co-localization of nanoparticles with early endosomes was altered, and lysosome expression was significantly reduced, especially after immunoliposome iontophoresis. Thus, in addition to increasing the skin permeation of drugs, iontophoresis alters nanoparticle cell internalization pathways and the expression pattern of EGFR and lysosomes. Such modifications may be advantageous in reducing cell resistance to antibody treatments and in the greater bioavailability of chemotherapeutic drugs.

Keywords: Iontophoresis, Intracellular traffic, Nanoparticles

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer, principal causa de morte mundial, é considerado um fenômeno complexo, uma vez que diferentes fatores afetam o início e o desenvolvimento da doença (Zununi et al., 2017). O câncer de pele é o mais comum dos tumores. Ele se divide em dois grupos principais: o câncer de pele não melanoma e o melanoma. O câncer de pele não melanoma é constituído principalmente pelo carcinoma basocelular e pelo carcinoma celular escamoso (SCC) (Kaushik, Kaushik, 2016). Desses, se destaca o SCC, que é um tumor maligno de origem epitelial capaz de desencadear metástase, sendo o segundo tipo de câncer de pele mais comum (Burton, Ashack, Khachemoune, 2016).

Sabe-se que os SCC superexpressam o receptor de fator de crescimento epidermal (EGFR), o qual está associado ao prognóstico ruim, sendo os tumores que o superexpressam os mais agressivos (Herbst et al., 2005; Uribe, Gonzalez, 2011). A ligação ao EGFR, principalmente pelo fator de crescimento epidérmico (EGF), ativa as vias de sinalização intracelular, levando a alterações no processo de morte celular, ao aumento da sobrevivência celular, a ativação da proliferação celular e a angiogênese (Santiago et al., 2010). O EGFR constitui-se, portanto, um alvo atraente para a terapêutica contra o câncer (Herbst et al., 2005; Tomas, Futter, Eden, 2015)

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que inibe competitivamente o EGFR por ligação de alta afinidade, que bloqueia a fosforilação desse receptor induzida por outros ligantes, inibindo assim a cascata de sinalização de progressão celular e desencadeando a internalização e degradação do EGFR (Pozzi et al. 2016).

A monoterapia a base de cetuximabe, no entanto, não resulta em redução efetiva de tumores sólidos, sendo necessária sua administração em associação com outros quimioterápicos, como com o 5-fluoracil (5-FU) (Cohen et al., 2013). Esses quimioterápicos são administrados clinicamente por via endovenosa, na forma de solução, apresentando efeitos adversos generalizados. Além disso, é necessária a administração de altas doses devido, principalmente, as degradações sofridas pelo

cetuximabe no organismo e a necessidade de grandes concentrações do quimioterápico no sítio tumoral para resultar em morte celular efetiva (WILLEY et al., 2019).

Para restringir efeitos adversos, aumentar a estabilidade e possibilitar a administração do coquetel de fármacos em uma única forma farmacêutica, a administração tópica de sistemas de liberação lipossomais é uma estratégia promissora.

De maneira geral, os lipossomas são formados por fosfolipídios que se auto-organizam na forma de vesículas, nas quais um núcleo aquoso bem definido está envolvido por uma bicamada lipídica. Podem veicular substâncias com diferentes polaridades, além de serem biocompatíveis e biodegradáveis (BANGHAM; STANDISH; WATKINS, 1965a; ZUNUNI VAHED et al., 2017; SALA et al., 2018a). Quando administrados topicamente na pele, costumam direcionar a liberação dos fármacos veiculados para a epiderme viável (PIERRE et al., 2001), camada esta onde os tumores de pele se instalam. Também são considerados sistemas de liberação versáteis, pois características como tamanho, flexibilidade e superfície dos lipossomas podem ser facilmente modificadas (TORCHILIN, 2005a).

Quando os lipossomas têm sua superfície modificada por um anticorpo eles são denominados de imunolipossomas. Imunolipossomas funcionalizados com cetuximabe contendo 5-FU encapsulado (Figura 1) já foram desenvolvidos e seu efeito na redução do crescimento tumoral após administração tópica por iontoforese foi avaliado em modelo xenográfico de SCC induzido em camundongos (PETRILLI et al., 2017)(PETRILLI et al., 2018a).

Figura 1. Representação esquemática de imunolipossomas de cetuximabe contendo 5-FU (A) e imagem da administração tópica por iontoforese em SCC humano induzido em camundongo (B).

Fonte: Adaptado de Petrilli et al., 2017 (A) e de Petrilli et al., 2018 (B).

A iontoforese consiste na aplicação de uma corrente elétrica fraca, de no máximo $0,5 \text{ mA/cm}^2$, que aumenta tanto a penetração de fármacos ionizados, por eletromigração, como de fármacos neutros, por eletrosmose, através da pele (Gelfuso et al., 2011). Associada aos sistemas nanoparticulados, como os lipossomas, a iontoforese tem mostrado aumentar a retenção dos fármacos encapsulados na pele, com menor permeação através dela quando comparado à administração do fármaco livre (Kajimoto et al., 2011; Bernardi et al., 2016).

De fato, estudos de penetração cutânea *in vitro* mostraram uma menor permeação do 5-FU após iontoforese de lipossomas e imunolipossomas de cetuximabe que o continham do que após iontoforese de uma solução aquosa de 5-FU. No entanto, o acúmulo de 5-FU na epiderme viável, onde os tumores de pele estão presentes, foi duas vezes maior quando este estava encapsulado no imunolipossoma de cetuximabe do que quando estava encapsulado no lipossoma. *In vivo*, a administração tópica do imunolipossoma por iontoforese em modelo xenográfico de SCC diminuiu significativamente a expressão da proteína Ki-67, considerada um marcador de proliferação celular, quando comparada com os tratamentos realizados com a iontoforese de uma solução e do lipossoma contendo 5-FU (Petrilli et al., 2018).

Mesmo com esses resultados promissores, o imunolipossoma de cetuximabe contendo 5-FU apresentou, em estudos realizados em cultura de SCC, IC50 para o 5-FU duas vezes maior do que o IC50 apresentado quando este foi encapsulado no lipossoma convencional (Petrilli et al., 2017). Este resultado sugere que as vias distintas pelas quais os lipossomas e imunolipossomas são capturados resultam numa disponibilidade e distribuição diferente do 5-FU encapsulado para as células que, por consequência, podem ativar vias de apoptose celular também distintas. Ainda, é possível que a aplicação da iontoforese possa alterar o mecanismo pelo qual a nanopartícula é internalizada pela célula, resultando também em tráfego celular e vias de apoptose distintas. O mecanismo da apoptose é complexo e envolve diversas sinalizações. Alterações nas vias de sinalização podem ocasionar diminuições das transformações malignas, metástase tumoral e evitar a resistência aos fármacos utilizados na terapêutica (ENDRES et al., 2011; TOMAS; FUTTER; EDEN, 2014a; ALEKSAKHINA; KASHYAP; IMYANITOV, 2019). Desta forma, compreender a localização intracelular dos lipossomas e imunolipossomas e investigar sua trajetória intracelular pode auxiliar no desenvolvimento de terapias contra o câncer mais seguras e efetivas.

2 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos e discutidos neste trabalho, pode-se inferir que a aplicação da iontoforese consiste em uma estratégia promissora para o tratamento do SCC. Sem causar morte celular nas condições em que foi aplicada, a iontoforese aumentou significativamente o *uptake* de nanopartículas lipossomais. As vias de endocitose dessas nanopartículas também foi alterada em função de suas características de superfície. Mais ainda, a aplicação da corrente elétrica de baixa intensidade alterou as propriedades da membrana celular e causou uma perturbação no eixo endolissômico. Como consequência, os receptores de membrana EGFR diminuíram e a expressão de lisossomos decaiu consideravelmente, principalmente na iontoforese dos imunolipossomas. Essas alterações sugerem, em conjunto, que a iontoforese tem potencial para reduzir a resistência intrínseca das células frente a tratamentos com anticorpos, além de aumentar a biodisponibilidade de quimioterápicos transportados por lipossomas.

3.REFERÊNCIAS

- ADEREM, A.; UNDERHILL, D. M. Mechanisms of Phagocytosis in Macrophages. **Annual Review of Immunology**, v. 17, n. 1, p. 593–623, 1999.
- AKHTAR, N.; KHAN, R. A. Liposomal systems as viable drug delivery technology for skin cancer sites with an outlook on lipid-based delivery vehicles and diagnostic imaging inputs for skin conditions'. **Progress in Lipid Research**, v. 64, p. 192–230, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2016.08.005>>.
- ALEKSAKHINA, S. N.; KASHYAP, A.; IMYANITOV, E. N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, p. 188310, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304419X19301003>>.
- ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 36–48, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037>>.
- ATUKORALE, P. U. et al. Structure-Property Relationships of Amphiphilic Nanoparticles That Penetrate or Fuse Lipid Membranes. **Bioconjugate Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 1131–1140, 2018.
- AUSTIN C. STARK, C. T. A. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.
- BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. **Journal of Molecular Biology**, v. 13, n. 1, p. IN26-IN27, 1965a.
- BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. **Journal of Molecular Biology**, v. 13, n. 1, p. 238–252, 1965b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836\(65\)80093-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80093-6)>.
- BARKAUSKAITE, E.; JANKEVICIUS, G.; AHEL, I. Structures and Mechanisms of Enzymes Employed in the Synthesis and Degradation of PARP-Dependent Protein ADP-Ribosylation. **Molecular Cell**, v. 58, n. 6, p. 935–946, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.05.007>>.
- BAUMAN, J. E.; EATON, K. D.; MARTINS, R. G. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. **Arch Dermatol**, v. 143, n. 7, p. 889–892, 2007.
- BEHZADI, S. et al. Cellular uptake of nanoparticles: Journey inside the cell. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 14, p. 4218–4244, 2017a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6CS00636A>>.
- BEHZADI, S. et al. Cellular uptake of nanoparticles: Journey inside the cell. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 14, p. 4218–4244, 2017b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6CS00636A>>.
- BONNER, J. A. et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. **http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053422**, p. 567–578, 2006.
- BRAND, T. M. et al. Nuclear EGFR as a molecular target in cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 108, n. 3, p. 370–377, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.010>>.
- BRAND, T. M.; IIDA, M.; WHEELER, D. L. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab. **Cancer Biology and Therapy**, v. 11, n. 9, p. 777–792, 2011.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for**

Clinicians, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BROWN, D. A.; YANG, N.; RAY, S. D. Apoptosis. **Encyclopedia of Toxicology**, v. 1, p. 287–294, 2014. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543002426>>.

BYRNE, J. D.; YEH, J. J.; DESIMONE, J. M. Use of iontophoresis for the treatment of cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 284, n. April, p. 144–151, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.06.020>>.

CHAROENPUTTAKUN, P.; LI, S. K.; NGAWHIRUNPAT, T. Iontophoretic delivery of lipophilic and hydrophilic drugs from lipid nanoparticles across human skin.

International Journal of Pharmaceutics, v. 495, n. 1, p. 318–328, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.094>>.

CHUNRONG LI, MARI IIDA, EMILY F. DUNN, AMOL J. GHIA, and D. L. W. Nuclear EGFR Contributes to Acquired Resistance to Cetuximab. **Oncogene**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

COHEN, M. H. et al. Oncologist Approval Summary : Cetuximab in Combination With Cisplatin or. p. 460–466, 2013a.

COHEN, M. H. et al. Approval summary: Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil for the first-line treatment of patients with recurrent locoregional or metastatic squamous cell head and neck cancer. **The oncologist**, v. 18, n. 4, p. 460–6, 2013b. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576486>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3639534>>.

COHEN, S.; CARPENTER, G.; KING, L. Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. **Progress in clinical and biological research**, v. 66 Pt A, p. 557–567, 1981.

CONNER, S. D.; SCHMID, S. L. Regulated portals of entry into the cell. **Nature**, v. 422, n. March, p. 37–43, 2003.

CRANMER, L. D.; ENGELHARDT, C.; MORGAN, S. S. Treatment of Unresectable and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **The Oncologist**, v. 15, n. 12, p. 1320–1328, 2010.

CUNNINGHAM, D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan- refractory metastatic colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 337–345, 2004.

DAHAN, L. et al. Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced colorectal cancer. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 496, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/496>>.

DALMOLIN, L. F.; LOPEZ, R. F. V. Nanoemulsion as a platform for iontophoretic delivery of lipophilic drugs in skin tumors. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 1–18, 2018.

DAMM, E. M. et al. Clathrin- and caveolin-1-independent endocytosis: Entry of simian virus 40 into cells devoid of caveolae. **Journal of Cell Biology**, v. 168, n. 3, p. 477–488, 2005.

DITTMANN, K.; MAYER, C.; RODEMANN, H. P. Inhibition of radiation-induced EGFR nuclear import by C225 (Cetuximab) suppresses DNA-PK activity.

Radiotherapy and Oncology, v. 76, n. 2, p. 157–161, 2005.

DOHERTY, G. J.; MCMAHON, H. T. Mechanisms of endocytosis. **Annual review of biochemistry**, v. 78, p. 857–902, 2009. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317650>>.

DONAHUE, N. D.; ACAR, H.; WILHELM, S. Concepts of nanoparticle cellular uptake, intracellular trafficking, and kinetics in nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.04.008>>.

DU, Z.; LOVLY, C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2018.

ECKHART, W.; HUTCHINSON, M. A.; HUNTER, T. An activity phosphorylating tyrosine in polyoma T antigen immunoprecipitates. **Cell**, v. 18, n. 4, p. 925–933, 1979.

ENDRES, N. F. et al. Regulation of the catalytic activity of the EGF receptor. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 21, n. 6, p. 777–784, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2011.07.007>>.

FALCONE, S. et al. Macropinocytosis: Regulated coordination of endocytic and exocytic membrane traffic events. **Journal of Cell Science**, v. 119, n. 22, p. 4758–4769, 2006.

FANG, J. Y. et al. Transdermal delivery of nalbuphine and nalbuphine pivalate from hydrogels by passive diffusion and iontophoresis. **Arzneimittel-Forschung/Drug Research**, v. 51, n. 5, p. 408–413, 2001.

GELFUSO, G. M. et al. The influence of positive or negative charges in the passive and iontophoretic skin penetration of porphyrins used in photodynamic therapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 2, p. 249–256, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.018>>.

GILL, G. N. et al. <6330079.Pdf>. n. 83, 1984.

GONZALEZ-GUERRERO, M. et al. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 6, p. 1139–1145, 2017.

GRATIERI, T. et al. Revisão. **Quim. Nova**, v. 31, n. 6, p. 1490–1498, 2008.

GRATIERI, T.; KALIA, Y. N. Targeted local simultaneous iontophoresis of chemotherapeutics for topical therapy of head and neck cancers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 460, n. 1–2, p. 24–27, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.053>>.

GREGORIADIS, G.; BRENDA, R. E. Liposomes as Carriers of Enzymes or Drugs: a New Approach to the Treatment of Storage Diseases. **Biochemical Society**, v. 238, n. 6173, p. 761–762, 1971.

GROTH-PEDERSEN, L.; JÄÄTTELÄ, M. Combating apoptosis and multidrug resistant cancers by targeting lysosomes. **Cancer Letters**, v. 332, n. 2, p. 265–274, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2010.05.021>>.

GROVES, T. R. et al. 5-Fluorouracil chemotherapy upregulates cytokines and alters hippocampal dendritic complexity in aged mice. **Behavioural Brain Research**, v. 316, p. 215–224, 2017.

GUY, R. H. et al. Iontophoresis: Electrorrepulsion and electroosmosis. **Journal of Controlled Release**, v. 64, n. 1–3, p. 129–132, 2000.

GYPARAKI, M. T.; PAPAVASSILIOU, A. G. Lysosome: The cell's “suicidal bag” as a promising cancer target. **Trends in Molecular Medicine**, v. 20, n. 5, p. 239–241, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.01.009>>.

HERBST, R. S. et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 24, p. 5578–5587, 2005.

HONIG, M. G.; HUME, R. I. Dil and DiO: versatile fluorescent dyes for neuronal labelling and pathway tracing. **Trends in Neurosciences**, v. 12, n. 9, p. 333–341, 1989.

HUANG, L.; FU, L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 390–401, 2015.

HUANG, W. C. et al. Nuclear translocation of epidermal growth factor receptor by Akt-dependent phosphorylation enhances breast cancer-resistant protein expression in gefitinib-resistant cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 23, p. 20558–

20568, 2011.

HUBER, L. A.; TEIS, D. Lysosomal signaling in control of degradation pathways.

Current Opinion in Cell Biology, v. 39, p. 8–14, 2016. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2016.01.006>>.

IVERSEN, T. G.; SKOTLAND, T.; SANDVIG, K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: Present knowledge and need for future studies. **Nano Today**, v. 6, n. 2, p. 176–185, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2011.02.003>>.

JONES, S.; RAPPOPORT, J. Z. Interdependent epidermal growth factor receptor signalling and trafficking. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 51, n. 1, p. 23–28, 2014a. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2014.03.014>>.

JONES, S.; RAPPOPORT, J. Z. Interdependent epidermal growth factor receptor signalling and trafficking. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 51, n. 1, p. 23–28, 2014b. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2014.03.014>>.

KAJIMOTO, K. et al. Noninvasive and persistent transfollicular drug delivery system using a combination of liposomes and iontophoresis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 57–65, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.021>>.

KAKSONEN, M.; ROUX, A. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 19, n. 5, p. 313–326, 2018. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2017.132>>.

KALIA, Y. N. et al. Iontophoretic drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 5, p. 619–658, 2004.

KERR, M. C.; TEASDALE, R. D. Defining macropinocytosis. **Traffic**, v. 10, n. 4, p. 364–371, 2009.

KOU, L. et al. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: Implication for rational design. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2013.07.001>>.

KULKARNI, S. B.; BANGA, A. K.; BETAGERI, G. V. Transdermal iontophoretic delivery of colchicine encapsulated in liposomes. **Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents**, v. 3, n. 4, p. 245–250, 1996.

KUMARI, S.; MG, S.; MAYOR, S. Endocytosis unplugged: Multiple ways to enter the cell. **Cell Research**, v. 20, n. 3, p. 256–275, 2010. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1038/cr.2010.19>>.

LAI, S. K. et al. Privileged delivery of polymer nanoparticles to the perinuclear region of live cells via a non-clathrin, non-degradative pathway. **Biomaterials**, v. 28, n. 18, p. 2876–2884, 2007.

LEMMON, M. A.; SCHLESSINGER, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, v. 141, n. 7, p. 1117–1134, 2010.

LEONARD, B. et al. BET inhibition overcomes receptor tyrosine kinase-mediated cetuximab resistance in HNSCC. **Cancer Research**, v. 78, n. 15, p. 4331–4333, 2018.

LI, M. et al. Composition design and medical application of liposomes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 640–653, 2019. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.007>>.

MADSHUS, I. H.; STANG, E. Internalization and intracellular sorting of the EGF receptor: A model for understanding the mechanisms of receptor trafficking. **Journal of Cell Science**, v. 122, n. 19, p. 3433–3439, 2009.

MAGHRABY, G. M. El; BARRY, B. W.; WILLIAMS, A. C. Liposomes and skin :

From drug delivery to model membranes. v. 4, p. 203–222, 2008.

MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 11, p. 592–599, 2009.

MANDAL, M. et al. Nuclear targeting of Bax during apoptosis in human colorectal cancer cells. **Oncogene**, v. 17, n. 8, p. 999–1007, 1998.

MENDELSON, J.; BASELGA, J. Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Cancer. **Seminars in Oncology**, v. 33, n. 4, p. 369–385, 2006.

MERINO, M.; ZALBA, S.; GARRIDO, M. J. Immunoliposomes in clinical oncology: State of the art and future perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 275, n. December 2017, p. 162–176, 2018.

MESÍA, R. et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 10, p. 1967–1973, 2010.

MESKEN, J. et al. Modifying plasmid-loaded HSA-nanoparticles with cell penetrating peptides – Cellular uptake and enhanced gene delivery. v. 522, p. 198–209, 2017.

MORTENSEN, J. H. et al. Targeted Antiepidermal Growth Factor Receptor (Cetuximab) Immunoliposomes Enhance Cellular Uptake In Vitro and Exhibit Increased Accumulation in an Intracranial Model of Glioblastoma Multiforme. **Journal of Drug Delivery**, v. 2013, p. 1–13, 2013.

NOBES, C.; MARSH, M. Dendritic cells: New roles for Cdc42 and Rac in antigen uptake? **Current Biology**, v. 10, n. 20, p. 739–741, 2000.

ODA, K. et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. **Molecular Systems Biology**, v. 1, n. 1, 2005.

PANARITI, A.; MISEROCCHI, G.; RIVOLTA, I. The effect of nanoparticle uptake on cellular behavior: Disrupting or enabling functions? **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 5, n. 1, p. 87–100, 2012.

PATZELT, A. et al. Do nanoparticles have a future in dermal drug delivery? **Journal of Controlled Release**, v. 246, p. 174–182, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.015>>.

PELKMANS, L.; ZERIAL, M. Kinase-regulated quantal assemblies and kiss-and-run recycling of caveolae. **Nature**, v. 436, n. 7047, p. 128–133, 2005.

PETRILLI, R. et al. Cetuximab Immunoliposomes Enhance Delivery of 5-FU to Skin Squamous Carcinoma Cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 301–308, 2016.

PETRILLI, R. et al. Cetuximab immunoliposomes enhances delivery of 5-FU to skin squamous carcinoma cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 999, p. 1–1, 2017. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&doi=10.2174/1871520616666160526110913>>.

PETRILLI, R. et al. Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection. **Journal of Controlled Release**, v. 283, n. December 2017, p. 151–162, 2018a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.038>>.

PETRILLI, R. et al. Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection. **Journal of Controlled Release**, v. 283, n. December 2017, p. 151–162, 2018b.

PETRILLI, R.; LOPEZ, R. F. V. Physical methods for topical skin drug delivery: Concepts and applications. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. Special Issue, p. 1–19, 2018.

PHAM, Q. D. et al. Chemical penetration enhancers in stratum corneum - Relation between molecular effects and barrier function. **Journal of Controlled Release**, v. 232, p. 175–187, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.04.030>>.

PIERRE, M. B. R. et al. Stratum corneum lipids liposomes for the topical delivery of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy of skin cancer: preparation and in vitro permeation study. **BMC Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 1, 2001. Disponível em: <<http://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-1-5>>.

QUE, S. K. T.; ZWALD, F. O.; SCHMULTS, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 237–247, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>>.

SAHAY, G.; ALAKHOVA, D. Y.; KABANOV, A. V. Endocytosis of nanomedicines. **Journal of Controlled Release**, v. 145, n. 3, p. 182–195, 2010a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.036>>.

SAHAY, G.; ALAKHOVA, D. Y.; KABANOV, A. V. Endocytosis of nanomedicines. **Journal of Controlled Release**, v. 145, n. 3, p. 182–195, 2010b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.036>>.

SALA, M. et al. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018a. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517317310268>>.

SALA, M. et al. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018b.

SANDVIG, K. et al. Clathrin-independent endocytosis: Mechanisms and function. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 23, n. 4, p. 413–420, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2011.03.007>>.

SANTIAGO, A. et al. Effect of cetuximab and fractionated irradiation on tumour micro-environment. **Radiotherapy and Oncology**, v. 97, n. 2, p. 322–329, 2010.

SÉGALINY, A. I. et al. Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancers. **Journal of Bone Oncology**, v. 4, n. 1, p. 1–12, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2015.01.001>>.

SEN, K.; BANERJEE, S.; MANDAL, M. Dual drug loaded liposome bearing apigenin and 5-Fluorouracil for synergistic therapeutic efficacy in colorectal cancer. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 180, n. March, p. 9–22, 2019.

STANTON, P. et al. Prime et al., (1994) and tumours (Hendler & Ozanne. **Br. J. Cancer**, v. 70, p. 427–433, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2033361/pdf/brjcancer00055-0041.pdf>>.

STRATIGOS, A. et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 14, p. 1989–2007, 2015.

TAN, X. et al. Stress-Induced EGFR Trafficking: Mechanisms, Functions, and Therapeutic Implications. **Trends in Cell Biology**, v. 26, n. 5, p. 352–366, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.006>>.

TAN, X. et al. Stress-Induced EGFR Trafficking: Mechanisms, Functions, and Therapeutic Implications. **Trends in Cell Biology**, v. 26, n. 5, p. 352–366, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.006>>.

TAN, X. et al. Stress-Induced EGFR Trafficking: Mechanisms, Functions, and Therapeutic Implications. **Trends in Cell Biology**, v. 26, n. 5, p. 352–366, 2016c.

TAVARES, L. A. et al. CD4 downregulation by the HIV-1 protein Nef reveals distinct roles for the $\gamma 1$ and $\gamma 2$ subunits of the AP-1 complex in protein trafficking. **Journal of Cell Science**, v. 130, n. 2, p. 429–443, 2017. Disponível em: <<http://jcs.biologists.org/lookup/doi/10.1242/jcs.192104>>.

TOMAS, A.; FUTTER, C. E.; EDEN, E. R. EGF receptor trafficking: Consequences for signaling and cancer. **Trends in Cell Biology**, v. 24, n. 1, p. 26–34, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.002>>.

TOMAS, A.; FUTTER, C. E.; EDEN, E. R. EGF receptor trafficking: Consequences for signaling and cancer. **Trends in Cell Biology**, v. 24, n. 1, p. 26–34, 2014b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.002>>.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 2, p. 145–160, 2005a. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd1632>>.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 2, p. 145–160, 2005b.

TRAN, S. et al. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. **Clinical and Translational Medicine**, v. 6, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0>>.

ULLRICH, A. et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. **Nature**, v. 309, n. 5967, p. 418–425, 1984.

URIBE, P.; GONZALEZ, S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: Molecular bases for EGFR-targeted therapy. **Pathology Research and Practice**, v. 207, n. 6, p. 337–342, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2011.03.002>>.

USTER, P. S. Liposomes as drug carriers: Recent trends and progress. Edited by Gregory Gregoriadis. John Wiley: Chichester, UK. 1988. xxvi + 885 pp. 22 × 16 cm. ISBN 0-471-91654-4. Price not given. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, n. 8, p. 693–693, 1989. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jps.2600780819>>.

WADIA, J. S.; STAN, R. V.; DOWDY, S. F. Transducible TAT-HA fusogenic peptide enhances escape of TAT-fusion proteins after lipid raft macropinocytosis. **Nature Medicine**, v. 10, n. 3, p. 310–315, 2004.

WILLEY, C. D. et al. Differential escape mechanisms in cetuximab-resistant head and neck cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, n. xxxx, 2019.

WILLIAMS, A. C. Topical 5-FU--a new approach to skin cancer. **Annals of surgery**, v. 173, n. 6, p. 864–871, 1971.

WONG, D. T. W. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody 225 Upregulates p27 KIP1 and p15 INK4B and Induces G1 Arrest in. **oncology**, v. 8525, p. 92–98, 2002.

WU, X. et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 4, p. 1897–1905, 1995.

XIONG, S.; FENG, Y.; CHENG, L. Cellular Reprogramming as a Therapeutic Target in Cancer. **Trends in Cell Biology**, v. 29, n. 8, p. 623–634, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.05.001>>.

XU, S. et al. Targeting receptor-mediated endocytotic pathways with nanoparticles: Rationale and advances. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 121–138, 2013a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.041>>.

XU, S. et al. Targeting receptor-mediated endocytotic pathways with nanoparticles:

Rationale and advances. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 121–138, 2013b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.041>>.

YAACOUB, K. et al. Role of the tumor microenvironment in regulating apoptosis and cancer progression. **Cancer Letters**, v. 378, n. 2, p. 150–159, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2016.05.012>>.

YAMEEN, B. et al. Insight into nanoparticle cellular uptake and intracellular targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 485–499, 2014a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.038>>.

YAMEEN, B. et al. Insight into nanoparticle cellular uptake and intracellular targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 485–499, 2014b.

YEWALE, C. et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. **Biomaterials**, v. 34, n. 34, p. 8690–8707, 2013a.

YEWALE, C. et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. **Biomaterials**, v. 34, n. 34, p. 8690–8707, 2013b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.100>>.

YOSHIDA, N. H.; ROBERTS, M. S. Solute molecular size and transdermal iontophoresis across excised human skin. **Journal of Controlled Release**, v. 25, n. 3, p. 177–195, 1993.

ZHANG, L. et al. Lapatinib-incorporated lipoprotein-like nanoparticles: Preparation and a proposed breast cancer-targeting mechanism. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 35, n. 6, p. 846–852, 2014.

ZHANG, S.; GAO, H.; BAO, G. Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis Graphical Abstract HHS Public Access. **ACS Nano**, v. 9, n. 9, p. 8655–8671, 2015. Disponível em: <<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5681865&blobtype=pdf>>.

ZHANG, X. et al. An Allosteric Mechanism for Activation of the Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor. **Cell**, v. 125, n. 6, p. 1137–1149, 2006.

ZHANG, X. et al. Lysosomes contribute to radioresistance in cancer. **Cancer Letters**, v. 439, n. May, p. 39–46, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.08.029>>.

ZUNUNI VAHED, S. et al. Liposome-based drug co-delivery systems in cancer cells. **Materials Science and Engineering C**, v. 71, p. 1327–1341, 2017.