

Terapia Fototérmica en Cáncer mediante Nanopartículas de Oro

Irene Aizpirarte Morán

Resumen— El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, lo que pone de manifiesto que las terapias disponibles hoy en día, no son óptimas, siendo en muchos casos los efectos secundarios el gran problema. La nanotecnología está adquiriendo gran interés en este campo, en concreto, la aplicación de nanopartículas en la terapia del cáncer. Entre las distintas nanopartículas, las nanopartículas de oro han demostrado ser prometedoras en una amplia gama de aplicaciones biomédicas tanto en diagnóstico como, en terapia (ya sea en la terapia por hipertermia como en la de vectorización de fármacos). Estas aplicaciones son posibles gracias a las propiedades ópticas que poseen estas nanopartículas derivadas de su plasmón de superficie. Una de las perspectivas futuras de las nanopartículas de oro es poder combinar la terapia y la diagnosis en cáncer, denominada teragnosis.

Palabras Claves— Nanopartículas de Oro, resonancia de Plasmon Superficial, efecto fototérmico, imagen fototérmica, teragnosis.



1. INTRODUCCIÓN

La continua lucha contra el cáncer está demostrando ser una batalla más difícil de lo que se esperaba. Hasta la fecha de hoy, los métodos más utilizados en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En lo que se refiere a la quimioterapia, es necesaria la investigación de nuevos tratamientos que sean capaces de eliminar las células cancerosas sin causar daño al tejido sano. Para ello, la nano-medicina es un área en continuo desarrollo que está demostrando ser una herramienta muy valiosa en la batalla contra esta enfermedad. Entre las distintas nanopartículas, aquellas basadas en oro (NPO) han recibido una gran atención debido a sus propiedades ópticas, tanto por sus aplicaciones en terapia fototérmica, y en la administración de fármacos antitumorales, como en sus aplicaciones como agentes de imagen [1], [2].

NPOs tienen un gran interés para la aplicación localizada de hipertermia, en la eliminación de células cancerígenas, en la que se están aplicando ya en ensayos clínicos. Otras de las características que las hacen especiales son su gran biocompatibilidad y carácter inerte. Todas estas propiedades las hacen prometedoras para diversas aplicaciones biomédicas, en especial en el diagnóstico y terapia del cáncer [1], [2].

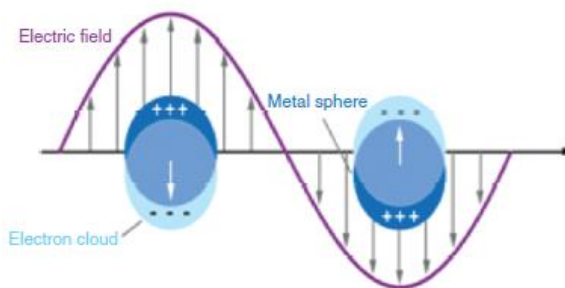


Fig. 1. Representación esquemática de la formación del plasmón de superficie cuando se aplica un campo electromagnético de frecuencia adecuada a las NPOs. Imagen modificada de la referencia [3].

2. PROPIEDADES DE LAS NANOPARTICULAS DE ORO

Las partículas de oro poseen unas propiedades ópticas, derivadas de su plasmón de superficie (LSPR), que las hacen únicas entre todos los nanomateriales. El LSPR, es la oscilación colectiva de los electrones de la nanopartícula al interactuar con la luz (Figura 1) [3]. Gracias a esta propiedad, las NPOs son capaces de absorber y dispersar la luz incidente, así como convertir la energía de resonancia en calor. Modificando parámetros de la síntesis de las NPOs es posible modular su tamaño y su forma, lo que ha permitido obtener NPOs cuyo LSPR se encuentra en las longitudes de onda del infrarrojo cercano, permitiéndoles absorber y convertir esta energía en calor, alcanzando temperaturas de hipertermia [4]. Debido a ello, las

3. DIRECCIONAMIENTO

Los tratamientos actuales contra el cáncer, como los fármacos quimioterapéuticos tradicionales, afectan a todo el cuerpo en términos generales, dando lugar a efectos secundarios adversos severos, debido a las interacciones no específicas del fármaco con las células sanas. En cambio, las nanopartículas, se pueden direccionar al tumor, tanto por direccionamiento pasivo como activo. El direccionamiento pasivo ocurre in vivo gracias al efecto conocido como "aumento de la permeabilidad y retención". Los tumores sólidos en crecimiento, dan lugar a vasos sanguíneos "defectuosos" con una alta porosidad, debido a

la rápida angiogénesis. Esto conlleva, a que las nanopartículas se filtren más fácilmente en el tumor y puedan permanecer allí durante un periodo largo de tiempo debido a la disminución del drenaje linfático, lo que lleva a una mayor concentración de nanopartículas en la región del tumor que en los tejidos sanos. Este efecto se puede incluso mejorar, revistiendo las nanopartículas con compuestos como el polietilenglicol (PEG), de esta manera se evita la agregación y adsorción de proteínas del suero de la sangre en la superficie, reduciendo así la absorción por el hígado y de esta manera se logra que las nanopartículas estén más tiempo en circulación y tengan más probabilidad de acumularse en el tumor.

En cuanto al direccionamiento activo, este consiste en la conjugación de las nanopartículas con ligandos dirigidos a receptores o antígenos que se sobreexpresen en la superficie de las células tumorales. De este modo, si una nanopartícula está recubierta con ligandos que se unen específicamente a estos receptores, se podría mejorar la acumulación de las nanopartículas en la región del tumor. Además, el gran área superficial que caracteriza las nanopartículas permite conjugar una gran cantidad de ligandos en su superficie.

Una de las ventajas de usar NPOs es la facilidad con la que se puede modificar su superficie añadiendo diferentes aditivos para funcionalizar la superficie de las nanopartículas, en especial aquellos enlaces que se producen entre los grupos tiol y la NPOs, que aportan un segundo grupo funcional al que se puede unir la molécula de interés biomédico, como anticuerpos. Además de unirse a los receptores que se encuentran en la membrana celular, la unión del ligando con el receptor también puede iniciar endocitosis mediada por endosoma, internalizando así las NPOs dentro de la célula [1].

4. EFECTO FOTOTÉRMICO

Como se ha mencionado antes, gracias a la propiedad de las partículas metálicas, LSPR, la luz que absorben puede convertirse en calor, proceso denominado como "efecto fototérmico", generando un aumento de la temperatura que se puede controlar. El calor generado por el efecto fototérmico se puede emplear directamente para eliminar de las células cancerígenas, para generar la liberación de un fármaco quimioterapéutico transportado por las NPOs o incluso aplicaciones de detección del tumor.

4.1. Hipertermia

La aplicación del calor en el tratamiento del cáncer no es nueva, y se ha estado utilizando desde 1900. En la hipertermia tradicional, la región del cuerpo que contiene el tumor se calienta unos cuantos grados por encima de la temperatura fisiológica, 40-45°C [5]. El calor generado, provoca cambios en la fisiología de la célula, que incluyen el mal plegamiento de las proteínas y su agregación, alteraciones en las señales de transducción, cambios en el potencial y una disminución de la perfusión y oxigenación del tumor, llevando finalmente a la célula a la apoptosis [6]. La hipertermia tradicional se ha utilizado en combinación con la quimioterapia y la radiación, para

eliminar algunos tipos de tumores.

Hoy en día, debido a los avances en nanotecnología, se pueden utilizar NPOs para generar calor y dañar células cancerígenas. La diferencia entre la hipertermia tradicional y la terapia fototérmica, es que el calor fototérmico ocurre directamente solo en el área alrededor donde se encuentran las nanoartículas de oro. El calor local generado por la acumulación de las NPOs en el tumor, puede aumentar entre decenas o cientos de grados por encima de la temperatura fisiológica, provocando la entrada en apoptosis y su posterior muerte celular. Esto implica que el calor fototérmico generado es específico a los tumores, evitando así los efectos secundarios de la terapia.

El tejido del tumor es más hipóxico, más ácido y más deficiente en nutrientes comparando con el tejido normal. Esto hace que algunas células tumorales se han más sensibles al calor. De todas maneras, se ha observado la sobreexpresión de proteínas de choque térmico en algunos tumores. Estas proteínas las hacen más resistentes, por lo que los efectos de la terapia fototérmica no son universales para todo tipo de cánceres [6].

4.2. Administración de fármacos

Hay un gran interés en desarrollar nuevos métodos que sean capaces de desencadenar de una forma controlada la liberación de compuestos biológicos bioactivos en el momento y lugar específicos. Para ello se han desarrollado sistemas poliméricos que cambian de un estado extendido a un estado colapsado cuando la temperatura alcanza un valor crítico. Estos polímeros se pueden unir a una superficie porosa de una nanoestructura metálica hueca, de esta manera, esta transformación se puede utilizar para abrir o cerrar los poros liberando el contenido de una forma controlada (Figura 2).

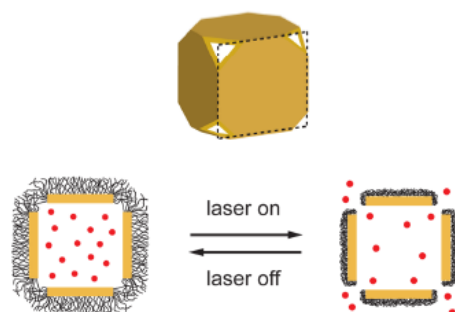


Fig. 2. Esquema que ilustra la liberación del fármaco en una NPO recubierta de cadenas poliméricas. Imagen modificada de la referencia [1].

Por debajo de la temperatura de transición, el polímero se encuentra en una forma hidrofílica extendida, bloqueando que el fármaco o compuesto activo se escape entre los poros. Cuando la temperatura se calienta por encima de la temperatura de transición las cadenas del polímero se colapsan y se convierten hidrofóbicas, dejando abiertos los poros, permitiendo que el contenido en-

capsulado se difunda en el entorno. El calor necesario para cambiar de una conformación a otra se puede aplicar directamente calentándolo o irradiando la región deseada con un láser mediante el efecto fototérmico [1].

4.3. Detección del Tumor mediante Imagen Fototérmica

Uno de los problemas críticos en la eliminación del cáncer es la reaparición de la enfermedad. Entre los pacientes que se someten a cirugía, entre el 20-30 % requieren de una segunda operación debido a una eliminación incompleta. En la actualidad, los tumores se analizan mediante test histológicos convencionales que normalmente son analizados después del procedimiento quirúrgico. De todas formas, aunque se han desarrollado en los últimos años métodos para la detección del tumor en tiempo real, es necesario un método más sensible, reduciendo así el riesgo de recurrencia del cáncer y la necesidad de una reintervención.

Durante la última década, muchas investigaciones se han centrado en el desarrollo de nanopartículas que mejoran la dispersión o absorción en la región del infrarrojo próximo, debido a la relativamente alta transmitancia del tejido en esta región, entre ellas se encuentran las NPOs. En un trabajo realizado por Jakobsohn y sus colaboradores, han demostrado la detección de células tumorales *in vitro* mediante la imagen fototérmica, utilizando NPOs. Mediante el aumento de la temperatura de forma selectiva de las NPOs (que específicamente se dirigen a la superficie de las células cancerígenas) han podido distinguir entre células tumorales y no tumorales. Este método, tiene la habilidad de discriminar la sensibilidad entre concentraciones adyacentes de NPOs, cuando la muestra es calentada unos cuantos grados Celsius.

Cuando se utiliza la cámara térmica, la imagen fototérmica que se obtiene, supera la señal de fondo que se produce por la dispersión que es generada a partir del tejido. Ya que una ventaja importante de esta técnica de imagen es el uso de las propiedades de absorción de las NPOs en lugar de sus propiedades de dispersión, lo que lleva a un alto contraste entre las células tumorales y el tejido normal [7].

5. COMBINACIÓN DE HIPERtermIA Y ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

El tratamiento de la hipertermia representa un enfoque prometedor en la terapia contra el cáncer, aunque contiene algunas limitaciones como la distribución no uniforme del calor, en especial en áreas que se localizan cerca de grandes vasos sanguíneos, donde el calor puede ser disipado rápidamente en la sangre circulante. La termotolerancia celular es otra de las limitaciones que limita a la hipertermia, puesto que las células tratadas con una baja intensidad de manera constante mediante la hipertermia, son capaces de mantener su viabilidad, mediante una serie de respuestas de supervivencia celular.

En la lucha contra el cáncer se pueden lograr tratamientos combinatorios mediante la construcción de NPOs

que sean capaces de generar simultáneamente la hipertermia y la administración de fármacos quimioterapéuticos para mejorar la eliminación de células tumorales. Además, la hipertermia aumenta la perfusión del tejido tumoral, permitiendo una absorción más fácil del fármaco a través de la membrana celular, lo que conduce a una mayor eficacia de los dos tratamientos. De hecho, la hipertermia ha demostrado que es capaz de disminuir la resistencia a varios tratamientos quimioterapéuticos como el doxorubicina, cisplatino, bleomicina, nitrosoureas y ciclofosfamida [4].

6. CONCLUSIONES

El cáncer representa una de las principales causas de muerte en el mundo. Hoy en día las terapias que se aplican no son selectivas al tumor y esto produce un daño en el tejido sano que podría ser evitado. La NPO es un material fascinante que es prometedor tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Gracias, sobre todo, a sus propiedades ópticas, el LSPR, que las hacen únicas. Mediante el efecto fototérmico que producen, pueden ser utilizadas tanto en la terapia de la hipertermia, en la administración del fármaco o como en el diagnóstico mediante imagen fototérmica. La posibilidad de combinar la imagen fototérmica con la terapia fototérmica es un enfoque interesante hacia la teragnosis.

Aunque los resultados obtenidos en las distintas investigaciones son prometedores es necesario abordar todavía algunas cuestiones para poder usarlas en la aplicación biomédica. Entre ellas, mejorar el diseño de las nanopartículas, para optimizar sus propiedades o la necesidad de realizar más estudios *in vivo*, para poder mostrar su eficacia, biocompatibilidad y distribución.

REFERENCIAS

- [1] C.M. Cobley, L. Au, J. Chen and Y. Xia, "Targeting Gold Nanocages to Cancer Cells for Photothermal Destruction and Drug," *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 7, no. 5, pp. 577-587, May 2010, doi: 10.1517/17425240903571614.
- [2] Z. Zhang, J. Wang, and C. Chen, "Gold Nanorods Platforms for Light-mediated Theranostics," *Theranostics*, vol. 3, no. 3, pp. 223-238, Mar 2013, doi: 10.7150/thno.5409.
- [3] S. Szunerits, J. Spadvecchia, and R. Boukherroub, "Surface Plasmon Resonance: Signal Amplification Using Colloidal Gold Nanoparticles for Enhanced," *Rev Anal Chem*, vol. 33, no. 3, pp. 153-164, July 2014, doi: 10.1515/revac-2014-0011.
- [4] J. Ramos, D. Talor, and K. Rege, "Gold Nanoparticle mediated Photo-," *J. Nanomed Nanotechol*, vol. 3, no. 8, pp. 1-2, Nov 2012, doi: 10.4172/2157-7439.1000e125.
- [5] N.S. Abadeer and C.J. Catherine, "Recent Progress in Cancer Thermal Therapy Using Gold Nanoparticles," *J. Phys. Chem*, vol. 120, no. 9, pp. 4691-4716, Feb 2016, doi:10.1021/acs.jpcc5b11232.
- [6] J. Verma, S. Lal, and C.J. X Van Noorden, "Nanoparticles for Hyperthermic Therapy: Synthesis Strategies and Applications in Glioblastoma," *Int J Nanomedicine*, vol. 9, no. 1, pp. 2863-2877, Jun 2014, doi: 10.2147/IJN.S57501.

- [7] J. Jajosohn, M. Motiei, M. Sinvani and R. Popovtzer, " Towards real-time detection of tumor margins using photothermal imaging of immune-targeted gold," *J. Nanomed Nanotechol*, vol. 7, no. 1, pp. 4707-4713, Aug 2012, doi: 10.2147/IJN.S34157.



Irene Aizpitarte Morán recibió el título de Graduada en Biotecnología por la Universidad del País Vasco en 2015. Actualmente es estudiante del primer curso del Máster en Biotecnología Sanitaria por la Universidad Pablo Olavide, Sevilla.