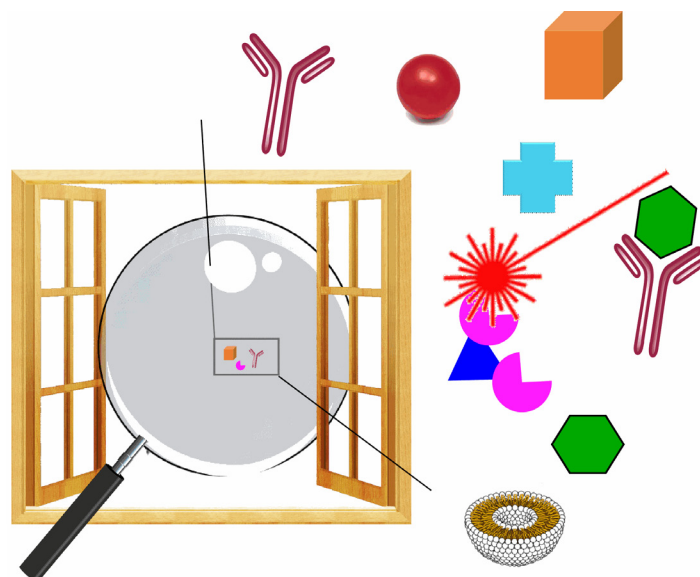


Una nanoventana abierta hacia la curación del cáncer



Yulán Hernández y María Moros*

El cáncer es, a día de hoy, una de las principales causas de muerte, lo que lo convierte en uno de los objetivos más importantes de la medicina moderna. Las terapias convencionales son, o bien altamente invasivas (cirugía), o bien poseen una baja selectividad (quimio- y radioterapia), lo cual disminuye la eficacia de estos tratamientos e induce la aparición de efectos secundarios. Los nanomateriales, debido a su tamaño nanométrico, poseen una serie de características especiales que pueden aportar grandes ventajas en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta serie de dolencias. Estos nuevos sistemas tienen un gran potencial para conducir a la detección del cáncer en estadios más tempranos, y al diseño de terapias personalizadas que actúen únicamente en las zonas afectadas, consiguiendo mejores resultados.

Palabras clave: nanomedicina, cáncer, nanopartículas, teragnosis

Nowadays, cancer is one of the main causes of death worldwide, the cure of which makes it one of the most important targets of modern medicine. Conventional therapies are, either highly invasive (surgery) or little selective (chemo- and radiotherapy), which diminishes the effectiveness of these treatments leading to undesired secondary effects. Nanomaterials, due to its nano size, possess new special features that may provide several advantages for the diagnosis and treatment of this disease in all of its forms. These new systems, have great potential for leading to an early detection of cancer and the design of personalized therapies working only at target zones, improving the results obtained.

Keywords: nanomedicine, cancer, nanoparticles, theragnosis

* Yulán Hernández García es doctora en Química y tiene, además, dos maestrías en química por dos universidades diferentes. Actualmente, es profesora de química a tiempo parcial e investigadora en el área de nanociencia en la Sección Química de la PUCP. María Moros Caballero es doctora en Química y tiene dos licenciaturas, una en Bioquímica y otra en Farmacia. Es investigadora del Instituto de Nanociencia de Aragón (INA), de la Universidad de Zaragoza (España), y la Unión Europea le ha concedido una Beca posdoctoral Marie Curie en el Istituto di Cibernetica "E. Caianiello" (Consiglio Nazionale delle Ricerche), en Pozzuoli, Italia. Ambas investigadoras han trabajado en el mismo grupo de investigación del INA y han publicado numerosos artículos científicos en el área de nanociencia en revistas de reconocido prestigio internacional. (e-mails de contacto: yhernandez@pucp.pe y mamoros@unizar.es)

<http://revistas.pucp.edu.pe/quimica>

Uno de los principales retos a los que se enfrentan los científicos hoy en día es la lucha contra el cáncer, una de las principales causas de muerte en el mundo. Según el National Cancer Institute de los Estados Unidos de América, en 2012 murieron alrededor de 8,2 millones de personas a causa de esta enfermedad en cualquiera de sus variantes, lo que supone alrededor del 15% del total de fallecimientos (Figura 1).^{1,2}

Cuando nos referimos al cáncer, en realidad estamos hablando de un conjunto de dolencias cuyo nexo de unión es el crecimiento rápido y sin control de un conjunto de células (tumor). Este tipo de anomalías puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y bajo múltiples apariencias, lo que dificulta el estudio y tratamiento de esta enfermedad. Además, estas células "malignas" tienden a "invadir" células sanas que se encuentran a su alrededor o, incluso, migrar a través del sistema circulatorio o linfático

1. Epidemiology and Genomics Research division of the National Cancer Institute (EE.UU.): "Global Health and Cancer". (📄 Consulta: junio 2015)
2. Organización Mundial de la Salud (OMS): "Las 10 causas principales de defunción en el mundo" Nota descriptiva nº 10, mayo 2014. (📄 Consulta: junio 2015)

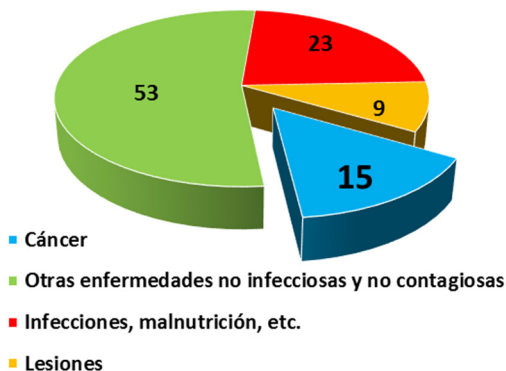


Figura 1. Causas de muerte a nivel mundial en 2012. Datos dados en % de las muertes totales. Véase referencias 1 y 2.

con el fin de expandirse por otras zonas del cuerpo en lo que se conoce como metástasis, aumentando el impacto dañino en la salud del paciente.³

Sin embargo, a pesar de la gran variabilidad existente, todos los tipos de cáncer comparten ciertos requisitos: las células que los componen necesitan un mayor aporte de nutrientes y oxígeno que las células normales para proseguir con su descontrolado crecimiento y poseen una serie de mecanismos adoptados para “engañar” al sistema inmunitario, a fin de poder extenderse sin límites⁴ (Figura 2).

Otro factor muy importante a tener en cuenta, es la cantidad de causas que pueden inducir un cáncer ya que, a pesar de que su origen se encuentre en cambios o mutaciones sufridas en los genes, su aparición puede ser hereditaria o debida a causas ambientales como la radiación ultravioleta y el tabaco.

A día de hoy, los principales tratamientos contra el cáncer son tres: cirugía, quimioterapia y radioterapia. La cirugía es, actualmente, el método más rápido y directo, pero presenta una serie de desventajas como el hecho de que sea un procedimiento altamente invasivo y que no sea posi-

ble llevarlo a cabo con todos los tumores y, además, necesita un análisis extensivo del tamaño y la situación del tumor. La quimioterapia consiste en el uso de fármacos que evitan que las células tumorales sigan creciendo y dividiéndose mientras que la radioterapia consiste en la irradiación de las zonas tumorales con rayos X o gamma para la destrucción de dichas células. A pesar de los avances en estas dos últimas, queda mucho por mejorar, ya que ni la quimioterapia ni la radioterapia son eficaces al 100% y dan lugar a multitud de efectos secundarios. Estos efectos secundarios son debidos a su baja selectividad ya que es imposible evitar el daño que producen en las células sanas del organismo.

Muchas de las esperanzas para vencer este mal tan extendido están puestas en una rama de la ciencia denominada nanociencia y que se pasará a comentar más detenidamente a continuación.

Nanotecnología y nanomedicina

Aunque el potencial de estos nuevos materiales, cuyas dimensiones son un millón de veces inferiores a la cabeza de un alfiler, ya fue introducido por el reconocido físico Richard Feynman en 1959 en su conferencia “*There is plenty of room at the bottom*”,⁵ no fue hasta años más tarde que el término *nano-* pasó al primer plano del panorama científico.

Una de las principales razones del auge reciente de los nanomateriales es el hecho de que sus reducidas dimensiones les confiere propiedades físicas y/o químicas nunca vistas hasta el momento a nivel macroscópico.⁶ Este novedoso comportamiento ha significado la aparición de un sinfín de nuevas aplicaciones en las distintas ramas de la ciencia como el medio ambiente, la electrónica o la medicina, que requieren la interacción de las más diversas disciplinas científicas.

Es en este panorama que ha aparecido lo que denominamos nanomedicina, que resulta de la combinación del es-

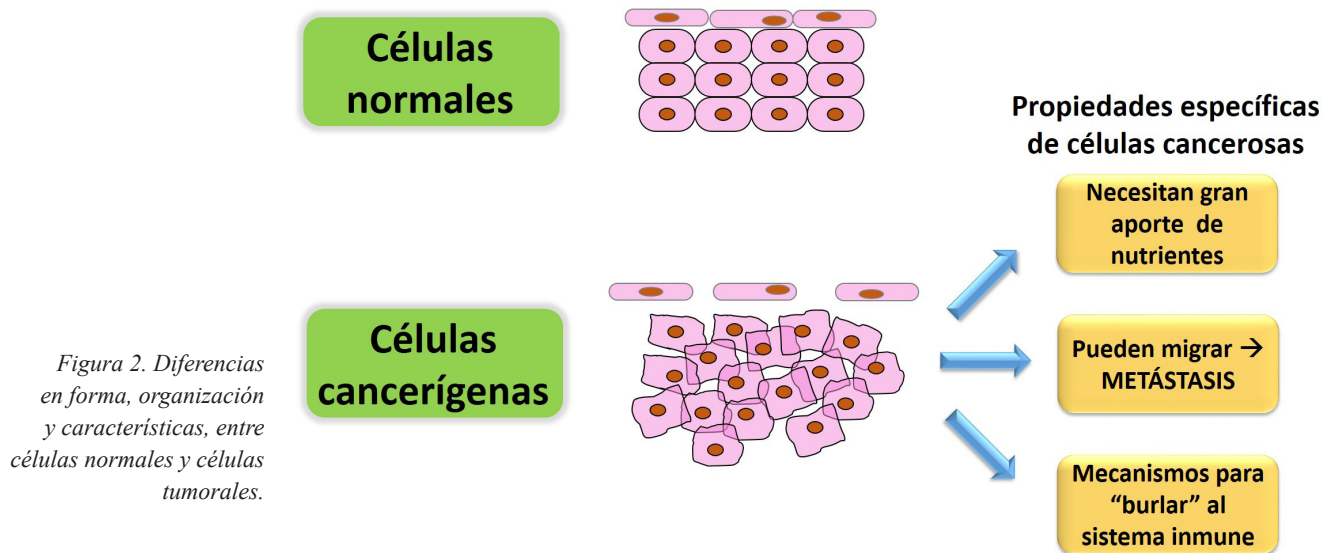


Figura 2. Diferencias en forma, organización y características, entre células normales y células tumorales.

3. Liotta, L. A. y col, *Cell*, **1991**, *64*, 327-336. (📄)
 4. Coussens L. M. y Werb, Z. *Nature*, **2002**, *420*, 860-867 (📄); Dunn, G. P. y col., *Nat. Immunol.*, **2002**, *3*, 991-998. (📄)

5. Feynman, R. P.: *Eng. Sci.*, **1960**, *23*(5), 22-36. (📄)
 6. El-Sayed, M. A.: *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 257-264. (📄)

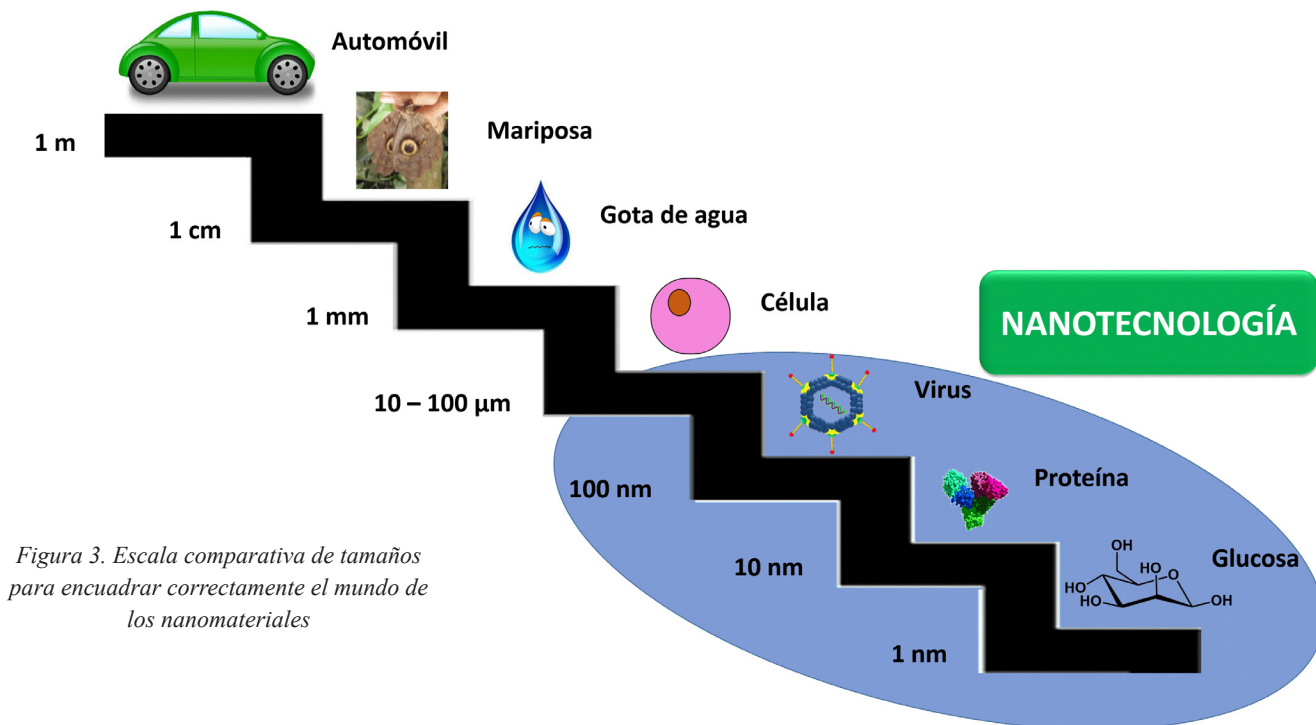


Figura 3. Escala comparativa de tamaños para encuadrar correctamente el mundo de los nanomateriales

tudio y funcionalización de estos nanomateriales, con su aplicación en el campo de la salud pública. Además de lo descrito anteriormente, los nanomateriales, y más concretamente las nanopartículas, que es a lo que nos referiremos desde este momento, presentan una serie de ventajas que los convierte en sistemas potenciales para la curación de enfermedades tan extendidas y variables como el cáncer.⁷

Por una parte, las nanopartículas poseen un tamaño muy apropiado para el desarrollo de técnicas que tengan lugar a nivel celular, así como para favorecer la conjugación de biomoléculas, por encontrarse en el mismo rango de tamaños que éstas (Figura 3). Este hecho, unido a la alta relación superficie/volumen que presentan las nanopartículas y la posibilidad de unirse a gran cantidad de moléculas, las convierte en unas excelentes plataformas multifuncionales que pueden transportar una gran cantidad de fármaco. Así, es posible aumentar la sensibilidad de las técnicas de detección utilizadas hoy en día, incrementar la selectividad de los sistemas y expandir los objetivos hacia una multidetección simultánea.⁸

Todas estas características de las nanopartículas están permitiendo el diseño de terapias cada vez más selectivas, disminuyendo así los efectos secundarios, y aumentando la sensibilidad de los métodos de detección, dando lugar a diagnósticos más precoces que permiten combatir al cáncer en estadios más tempranos, aumentando la tasa de supervivencia de los enfermos.⁹ Lo que es más, las propiedades de

las nanopartículas están permitiendo el desarrollo de sistemas cuya finalidad sea doble, por lo que a la vez es posible llevar a cabo diagnóstico y terapia, en lo que se conoce con el término *teragnóstico*.¹⁰

Tipos de nanopartículas utilizadas más frecuentemente en aplicaciones biológicas

A pesar de existir muy diversos tipos de nanopartículas, clasificados según su composición, no todos son adecuados para su empleo en aplicaciones biológicas, debido a su biocompatibilidad, a su solubilidad en medios acuosos, etc. Las utilizadas más frecuentemente se resumen a continuación y se muestran en la figura 4:

- **Nanopartículas de oro (AuNPs):** su uso está muy extendido debido a su gran biocompatibilidad, su relativamente sencilla funcionalización y sus excelentes propiedades ópticas.¹¹ Atendiendo a este último aspecto, al igual que ocurre en el caso de otros metales como la plata y el cobre, las AuNPs presentan unas intensas bandas de absorción en la región del visible-infrarrojo cercano conocidas como plasmón de resonancia superficial localizado. Este fenómeno tiene su origen en las propiedades electrónicas de estos materiales y son la base de numerosos sensores ya que su posición en el espectro depende de factores como la forma, el tamaño y el estado de dispersión de las nanopartículas, así como de la constante dieléctrica del medio.¹²
- **Nanopartículas magnéticas (MNPs):** aunque se habla de nanopartículas magnéticas cuando hablamos de materiales cuyo núcleo este formado por compuestos de níquel,

7. Whitesides, G. M. *Nat Biotech*, **2003**, *21*, 1161-1165. (📄)

8. Sanvicens, N. y Marco, M. P.: *Trends Biotechnol.*, **2008**, *26*, 425-33. (📄)

9. De, M. y col.: *Adv. Mater.*, **2008**, *20*, 4225-4241. (📄)

10. Kim, K. y col.: *J. Control. Release*, **2010**, *146*, 219-227. (📄)

11. Jain, P. K. y col.: *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1578-1586. (📄)

12. Jain, P. K. y col.: *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 7238-7248. (📄)

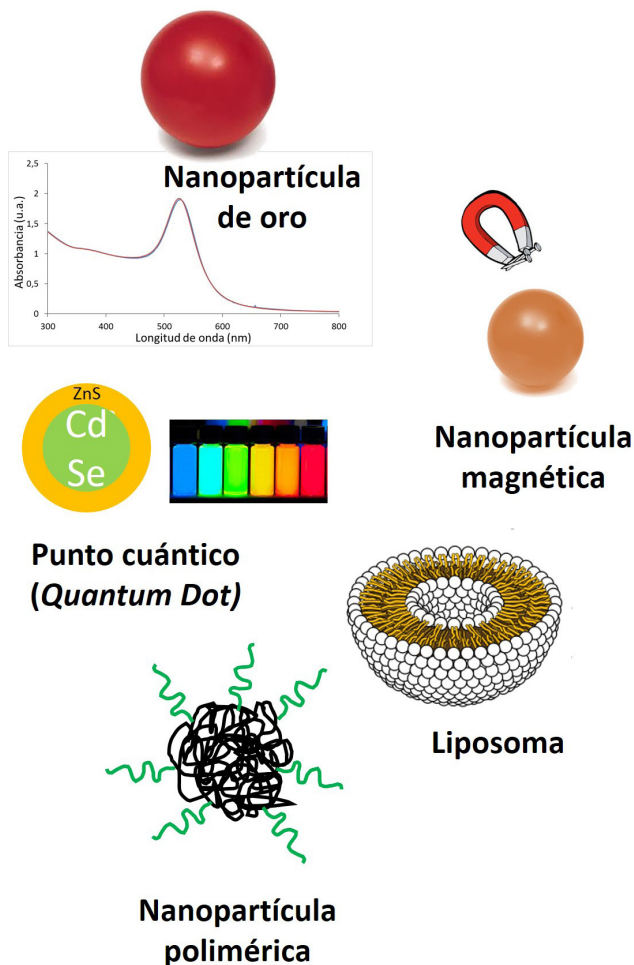


Figura 4. Tipos de nanopartículas más comúnmente utilizadas en nanomedicina, según el material del que están compuestas.

hierro, cobre o manganeso, en el campo de la nanomedicina, las más utilizadas son las de óxido de hierro, debido a su mayor biocompatibilidad, bien sean de magnetita (Fe_3O_4) o maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).¹³ Es necesario tener en cuenta que la mayoría de métodos de síntesis de este tipo de nanopartículas se llevan a cabo en medio orgánico, por lo que es preciso llevar a cabo una etapa intermedia de pasaje a medio acuoso, para su uso en sistemas biológicos. Las ventajas que presentan este tipo de sistemas son que puedan ser manipulados en presencia de un campo magnético externo, que puedan utilizarse como agentes de contraste, para el transporte dirigido hacia las zonas de interés (magnetofección)¹⁴, y para la liberación de fármacos de manera controlada, entre otros.

- **Puntos cuánticos o “Quantum Dots” (QDs):** Los QDs están formados por materiales semiconductores y su principal característica es que son materiales fluorescentes, cuya longitud de onda depende de sus componentes y de su tamaño. Al ser irradiados por una fuente externa, un electrón de la banda de valencia pasa a la banda de conducción y, al regresar, emite una radiación fija a una longitud de onda característica. La gran ventaja de estos sistemas es que se pueden obtener QDs que emitan a distintas longitudes de onda, bien cambiando los componentes o el

tamaño de estos materiales. Además, la banda de emisión de estos sistemas es muy estrecha y presentan una mayor estabilidad frente a degradación por luz o agentes químicos, además de un mayor rendimiento cuántico, que los fluoróforos orgánicos.¹⁵

- **Liposomas:** son nanopartículas de naturaleza orgánica, compuestas por la unión de fosfolípidos, bien sean naturales (como el colesterol) o artificiales (como el DOPE, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidiletanolamina) que forman vesículas con una bicapa lipídica. Esta naturaleza anfífilica similar a la vista en membranas celulares, permite tanto la encapsulación de moléculas hidrófilas como la unión de compuestos hidrófobos en la membrana, lo que les convierte en buenos transportadores de éstas.¹⁶
- **Nanopartículas poliméricas:** es uno de los tipos más extendidos debido a la gran variedad de opciones disponibles. Aunque la mayoría se caracteriza por una alta carga positiva (de manera que pueden interactuar mejor con las membranas celulares, negativamente cargadas), su composición puede variar enormemente, pudiendo emplearse incluso mezclas de distintos polímeros para mejorar las propiedades finales del sistema. Algunos ejemplos de polímeros ampliamente descritos con este fin son la polietilénimina (PEI) y el quitosano entre otros.¹⁷

En algunos casos también es posible la formación de sistemas híbridos, aprovechando las propiedades de dos tipos distintos de nanomateriales.

Estructura de las nanopartículas inorgánicas utilizadas en nanomedicina

Debido a la inmensa cantidad de posibilidades que existen, nos centraremos en las nanopartículas inorgánicas, especialmente en las compuestas por oro y óxidos de hierro. Todas ellas tienen en común una estructura dividida en tres partes bien diferenciadas: núcleo, cubierta y ligandos (Figura 5).

En primer lugar, el núcleo es la parte central de las nanopartículas y de su naturaleza dependerán algunas de las propiedades del sistema (ópticas, magnéticas, etc.). A su vez, otros factores como el tamaño y la homogeneidad de dicho núcleo, serán claves para conseguir el objetivo buscado.

A continuación se encuentra lo que denominamos cubierta, compuesta por una capa generalmente de sílica o un polímero. El objetivo de estas moléculas es doble: por una parte, mejorar la biocompatibilidad de los sistemas y aumentar el tiempo de vida medio en el torrente sanguíneo; por otro lado, proveen de gran cantidad de grupos funcionales que permiten la funcionalidad final del sistema. Una de las

13. Colombo, M. y col, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4306-4334.

14. Scherer, F. y col, *Gene Ther.*, **2002**, *9*, 102-109. (✉)

15. Alivisatos, A. P.: *Science*, **1996**, *271*, 933-937.

16. Miller, C. R. y col.: *Biochemistry*, **1998**, *37*, 12875-12883.

17. Rao J. P. y Geckeler, K. E.: *Prog. Polym. Sci.*, **2011**, *36*, 887-913.

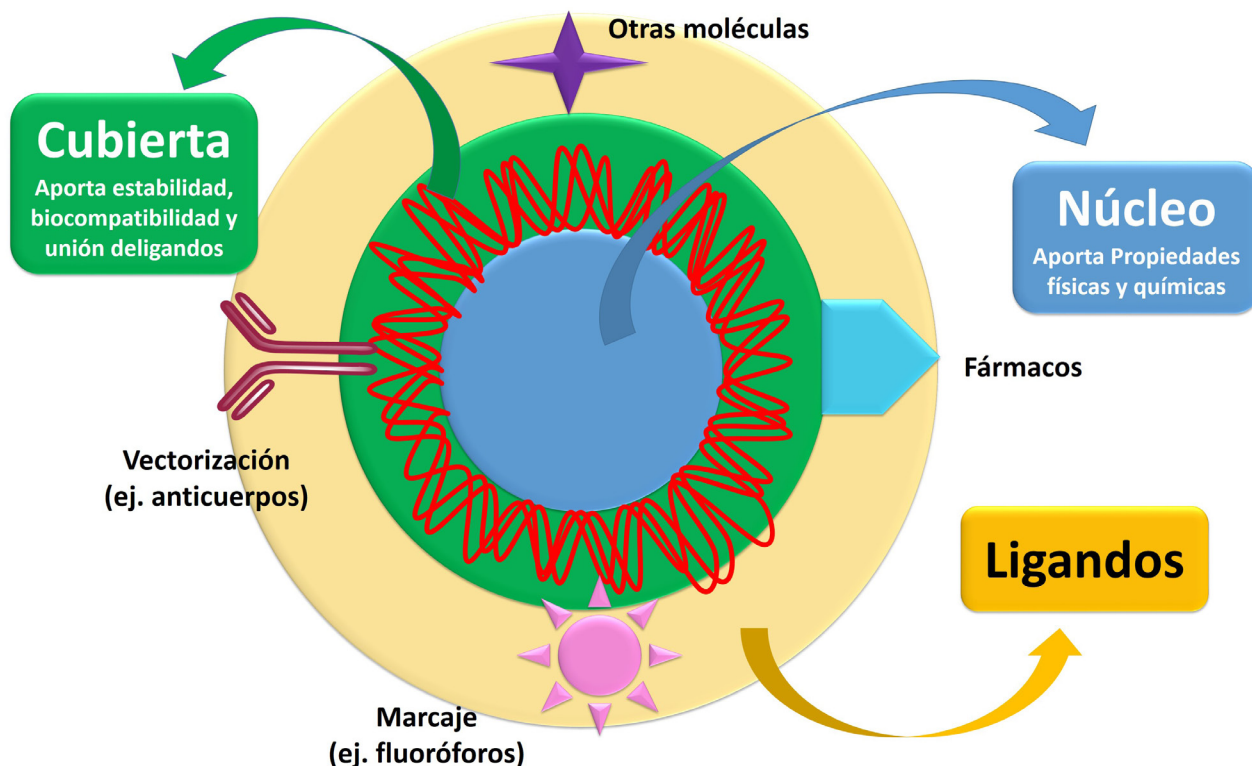


Figura 5. Estructura común de las nanopartículas inorgánicas utilizadas en aplicaciones biológicas, compuesta por núcleo, cubierta y ligandos.

especies más utilizadas es el polietilenglicol (PEG),¹⁸ ya que su naturaleza hidrofílica dificulta la adsorción de las proteínas del suero sanguíneo (*opsonización*), lo que evita que sean reconocidas por el sistema inmune y puedan permanecer más tiempo en la sangre, pudiendo alcanzar así su destino final.

Por último están los ligandos o biomoléculas como fluoróforos, fármacos, ácidos nucleicos, etc., que aportan nuevas funcionalidades al sistema. Es de gran importancia que también se puedan añadir moléculas que permitan dirigir estos nuevos sistemas hacia las zonas tumorales (**vectorización activa**)¹⁹, permitiendo el desarrollo de terapias más selectivas. Esto quiere decir que se puede funcionalizar las nanopartículas con anticuerpos específicos, ácido fólico (cuyos receptores se ha comprobado que se sobreexpresan en determinados tumores), glucosa, etc.^{20,21} lo que aumenta las posibilidades de que estos nanosistemas se concentren en el lugar adecuado del cuerpo. Este es un aspecto crucial para el éxito o fracaso del material, por lo que numerosos estudios se han llevado a cabo comparando distintos ligandos. Un buen ejemplo es el trabajo llevado a cabo por Moros y cola-

boradores, comparando la toxicidad e internalización celular de distintas nanopartículas de óxido de hierro cuya diferencia residía en la funcionalización, bien con PEG o bien con un monosacárido modelo como la glucosa.²²

Funcionalización de las nanopartículas

De acuerdo a lo visto anteriormente, uno de los puntos clave de las nanopartículas es la correcta conjugación de los mismos con las moléculas de interés. Para llevar a cabo esta etapa existen diversos métodos: interacción electrostática, enlace covalente o conjugación por afinidad.²³

Interacción electrostática: se produce entre especies cargadas y, a pesar de su simplicidad, es un método ampliamente utilizado, especialmente para la conjugación de especies como los ácidos nucleicos (los grupos fosfato de su estructura aportan una gran carga negativa) con sustancias catiónicas.

Aunque puede parecer que se trata de un acoplamiento moderadamente débil, la gran cantidad de grupos presentes en las nanopartículas por su elevada relación superficie/volumen, hacen posible aumentar notablemente el número de puntos de interacción con el compuesto buscado lo cual aumenta, a su vez, la fuerza de la interacción.

Este tipo de enlace, será sensible al pH y a la fuerza iónica del medio, lo que permite buscar especies que aseguren la liberación de los compuestos en el medio adecuado. Los grupos funcionales más utilizados en este caso son las aminas, positivas a pH fisiológico, siendo muy común el uso de polímeros catiónicos como polietilimina (PEI) y polilisina

18. Otsuka, H. y col.: *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2003**, *55*, 403-419. (📄)

19. Torchilin, V.: "Passive and Active Drug Targeting: Drug Delivery to Tumors as an Example", en M. Schäfer-Korting (ed): "Drug Delivery", Springer: Berlin, 2010. Vol. 197, pp. 3-53.

20. Derfus, A. M. y col.: *Bioconjugate Chem.*, **2007**, *18*, 1391-1396. (📄)

21. Sonvico, F. y col.: *Bioconjugate Chem.*, **2005**, *16*, 1181-1188. (📄)

22. Moros, M. y col.: *ACS Nano*, **2012**, *6*, 1565-1577. (📄)

23. Sperling R. A. y Parak, W. J. *Philos. T. Roy. Soc. A*, **2010**, *368*, 1333-1383.

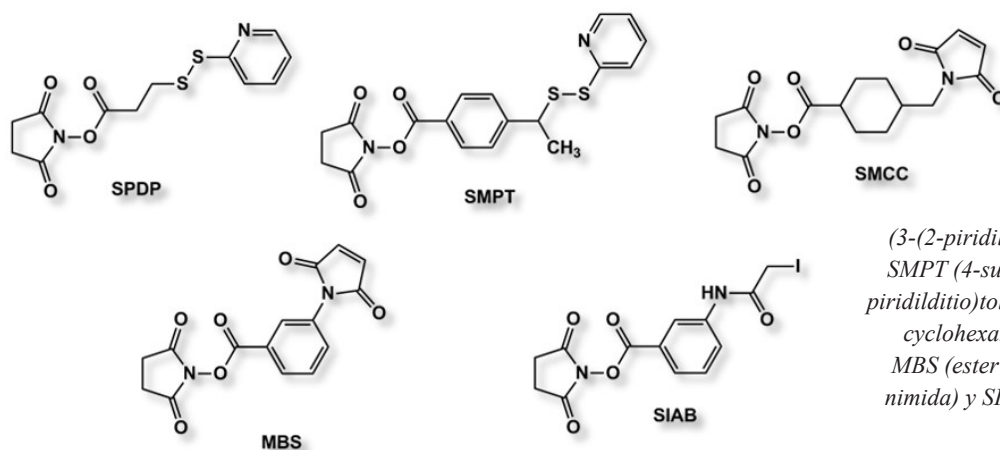


Figura 6. Algunos ejemplos de moléculas bifuncionales que ejercen de conexión entre las nanopartículas y los ligandos de interés. SPDP (3-(2-piridilditio)propionato de succinimidilo), SMPT (4-succinimidiloxicarbonil-alfa-metil- α -(2-piridilditio)tolueno), SMCC (4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo), MBS (ester *m*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxisuccinimida) y SIAB (4-iodoacetil)aminobenzoato de succinimidilo).

(PLL).

Enlace covalente: en este caso, se trata de un tipo de acoplamiento fuerte y existen multitud de posibilidades dependiendo de los grupos funcionales que tengamos disponibles en las nanopartículas y en las moléculas de interés. Algunas de las opciones más comunes son la formación de amidas (carboxilo/succinimida + amina), reacciones de cicloadición (azida + alquino), formación de enlaces tioéter (tiol + maleimididas), etc. Basados en este tipo de reacciones, existen multitud de compuestos comerciales, diseñados para un acoplamiento rápido y directo, pudiéndose seleccionar el más adecuado en cada caso, en función de los grupos funcionales presentes en cada una de las partes (Figura 6).

En este apartado, también se debe resaltar un tipo de enlace considerado como “cuasi” covalente por multitud de autores, que es el que se establece entre grupos tiol y los átomos de oro, permitiendo una rápida y fácil funcionalización de las AuNPs.

Enlace de afinidad: es el acoplamiento que se establece entre especies distintas a través de un reconocimiento molecular, como el establecido entre biotina y avidina (y todos sus homólogos), formando una de las interacciones no covalentes más fuertes que se conocen.

Uso de las nanopartículas para diagnóstico

Una parte muy importante de la lucha contra el cáncer reside en la mejora de los sistemas de detección, para así poder llegar a un mejor y más temprano diagnóstico que mejore las posibilidades de supervivencia de los pacientes de manera exponencial.

En primer lugar, se ha implementado el uso de las nanopartículas en el campo de los biosensores, buscando siempre las características de un sistema ideal como la miniaturización, el empleo de menor cantidad de muestra (lo que mejora también la calidad de vida del paciente), la rapidez y la robustez, entre otros. En este aspecto, la nanotecnología ha permitido un gran avance al llevar los sistemas de detección al nivel celular, aumentando la sensibilidad de las técnicas, tanto por la mejora del reconocimiento del analito como por

la introducción de nuevas propiedades físicas. Otro factor importante es el hecho de poder llevar a cabo la detección de múltiples analitos a la vez, por ejemplo, diversos marcadores tumorales, para llegar a un diagnóstico más eficaz y acertado (Figura 7).

Existen multitud de tipos distintos de sensores, clasificados en función del transductor empleado, es decir, de las propiedades fisicoquímicas que varían en cada caso y permiten un cambio cuantificable en la señal medida. De esta forma podemos encontrar sensores ópticos, electroquímicos, de tipo másico, etc.

Centrándonos un poco más en los sensores ópticos, como su propio nombre indica, están basados en el cambio de las propiedades ópticas del sistema utilizado. En este tipo de sensores tienen gran importancia las nanopartículas de oro ya que, de acuerdo a lo descrito anteriormente, poseen unas intensas bandas de absorción (plasmón de resonancia superficial) que dependen del tamaño, forma y estado de dispersión de las nanopartículas, entre otros. Asimismo, son capaces de dispersar la luz de manera muy eficaz, lo que permite el desarrollo de sensores de dispersión Rayleigh, Raman, etc. con una gran dependencia del tamaño y forma de las nanopartículas.

A este respecto, puede destacarse el estudio del equipo multidisciplinar de El Sayed (de las Universidades de California y del Instituto Tecnológico de Georgia, EE.UU.) llevado a cabo utilizando nanopartículas de oro conjugadas con anticuerpos monoclonales para la detección de EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), proteína cuya sobreexpresión está relacionada con numerosos tipos de cáncer como el de pulmón. Mediante el análisis de la absorción y dispersión de dichas AuNPs, los investigadores de este grupo consiguieron diferenciar células cancerosas de células no malignas en estudios *in vitro*.²⁴

Otro estudio destacado, que también se basó en el fenómeno del plasmón de resonancia, es el de Polo y colaboradores de la Universidad de Zaragoza: en este caso, los investigadores llevaron a cabo el análisis del antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre mediante el uso de nano-triángulos de oro cuya banda del plasmón se situaba en torno

24. El-Sayed, I. H. y col.: *Cancer Lett.*, 2006, 239, 129-135.

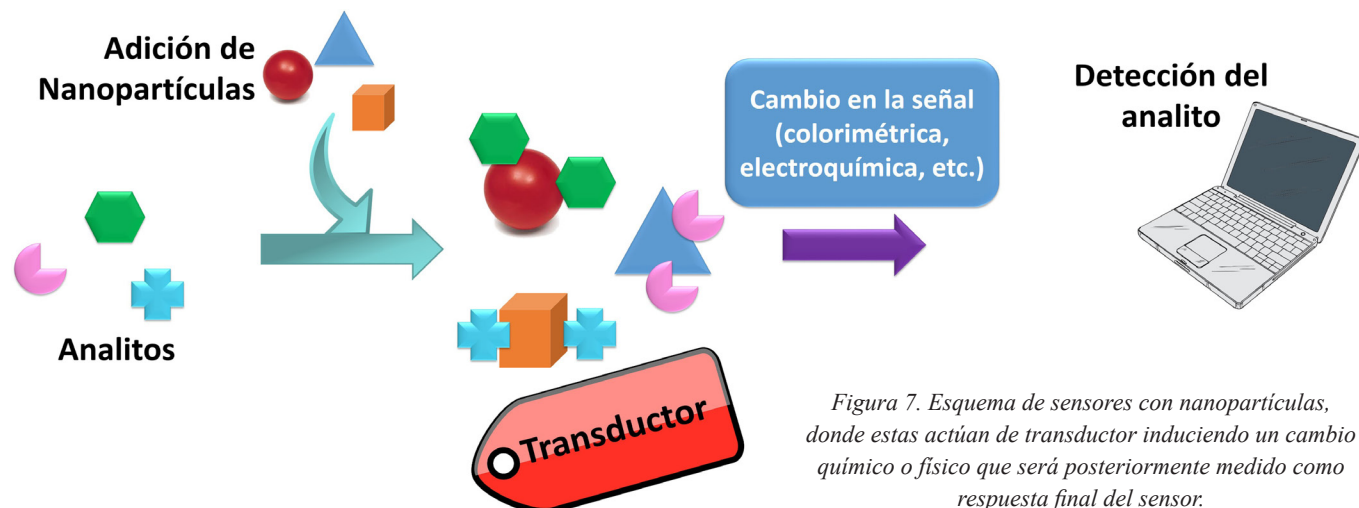


Figura 7. Esquema de sensores con nanopartículas, donde estas actúan de transductor induciendo un cambio químico o físico que será posteriormente medido como respuesta final del sensor.

a 1064 nm.²⁵ Estas nanopartículas, al ser irradiadas con un láser a dicha longitud de onda y excitar el plasmón, son capaces de dispersar la luz en forma de calor, lo que permite la detección con un simple papel termosensible (Figura 8).

Aunque los estudios anteriores solo involucraban el uso de un tipo de nanopartículas, es posible combinar distintos tipos de NPs para una maximización de la eficacia del sensor: es común el uso de nanopartículas magnéticas y el uso de imanes para la separación y la concentración de las muestras. Este es el caso del sensor desarrollado por Chad Mirkin y su equipo de la Universidad Northwestern (EE.UU.) quienes, además de reconcentrar la muestra mediante nanopartículas de óxido de hierro, consiguieron llegar a una cuantificación femtomolar de una proteína presente en las células que causan el cáncer de próstata (PSA) utilizando las nanopartículas

de oro como catalizador para la deposición de plata, lo cual, a su vez, permitió una posterior detección de la luz dispersada.²⁶

Otro campo de aplicación de las nanopartículas en cuanto al diagnóstico del cáncer, es la posibilidad de actuar como agentes de contraste en técnicas como la Resonancia Magnética de Imagen (RMI), la Tomografía Computarizada (CT) y la Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

Con este fin, se han desarrollado, e incluso comercializado, nanopartículas magnéticas que gracias a sus propiedades, han aparecido como una gran promesa para la mejora de los sistemas convencionales.

Como ejemplo, la RMI es una técnica de imagen no invasiva, muy empleada en la actualidad, que se basa en el hecho de que los protones del agua contenida en los tejidos

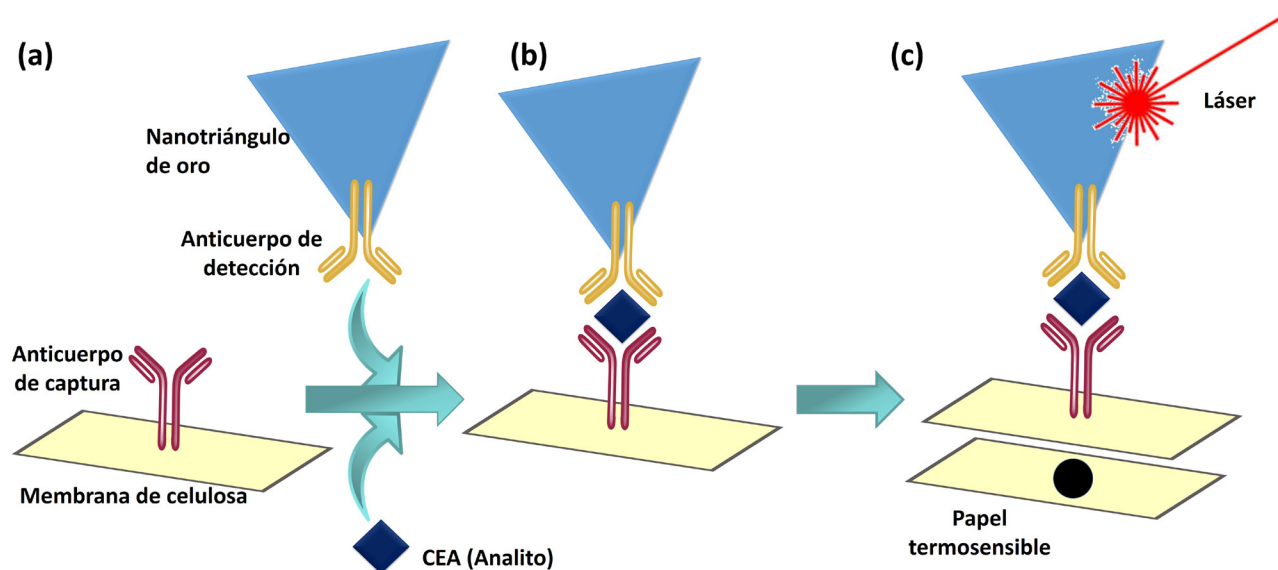


Figura 8. Sensor para detección de CEA con nanotriángulos de oro llevado a cabo por Polo y colaboradores. El proceso de detección tiene tres etapas: (a) funcionalización de una membrana de celulosa con un anticuerpo denominado de captura, que se unirá al analito CEA; (b) adición del analito y de los nanotriángulos de oro funcionalizados con otro anticuerpo, en este caso denominado de detección, que reconoce también el CEA, pero en regiones opuestas de la molécula para evitar impedimentos estéricos, para la formación de un sistema tipo "sandwich"; y (c) irradiación de la muestra con un láser, de manera que los nanotriángulos dispersan la luz en forma de calor, fenómeno registrado con papel termosensible acoplado al sistema.

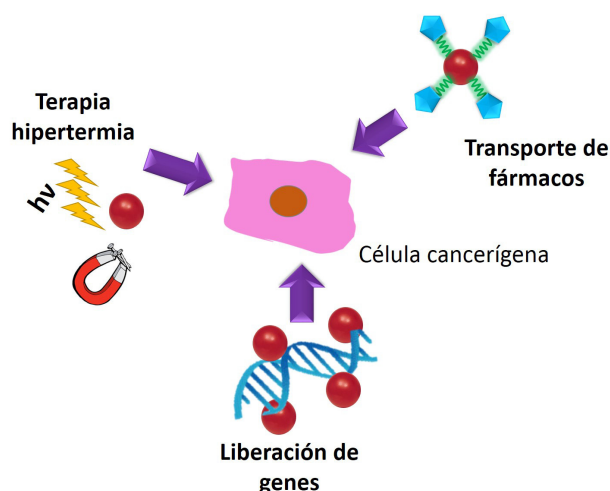


Figura 9. Clasificación de los principales tipos de terapias contra el cáncer desarrolladas con nanopartículas: terapia de hipertermia, transporte de fármacos de manera específica y liberación de genes para terapia génica.

son capaces de absorber energía al ponerlos en presencia de un campo magnético intenso, pudiendo después emitir señales de radiofrecuencia, dando lugar a una imagen. Así, debido a sus propiedades magnéticas, las nanopartículas de óxido de hierro son capaces de modificar el tiempo de relajación transversal de dichos protones (T2), lo que provoca un aumento del contraste de la imagen obtenida.²⁷

Tipos de terapia contra el cáncer desarrollados con nanopartículas

Existen varios tipos de terapia, los tres más conocidos se detallan a continuación (Figura 9).

En primer lugar tenemos la posibilidad de que las nanopartículas actúen como **transportadores de fármacos**.²⁸ De esta forma, además de las ventajas expuestas anteriormente de estos materiales, la nanotecnología ha permitido el uso de compuestos desestimados en su momento por su baja solubilidad en medios acuosos o por su incapacidad para atravesar membranas biológicas, al sobreponerse a estas adversidades. Así, algunos de los métodos más extendidos están basados en el uso de fármacos como la doxorubicina y el paclitaxel conjugados iónica o covalentemente a las nanopartículas mediante el uso de polímeros y espaciadores.

Uno de los tipos de terapia contra el cáncer más prometedores que existen hoy en día es el uso de **hipertermia**, bien sea magnética u óptica. El término *hipertermia* nos refiere al uso del calor como terapia, bien conocido desde la antigüedad, pero que a finales del siglo XX abrió la puerta a su uso para el tratamiento del cáncer tras el hallazgo de que las células tumorales son más sensibles al calor que cualquier otro tipo de células, llevándolas a un proceso de “muerte controlada”. En este tipo de terapia se busca el uso de nanopartículas que puedan ser inyectadas directamente en los tumores o que sean capaces de acumularse selectivamente en los mismos. Una vez en el tumor, es necesario diferenciar

los dos tipos de hipertermia utilizada, según la naturaleza de las nanopartículas empleadas.

Por una parte, se utilizan nanopartículas magnéticas (de óxido de hierro) y, una vez que están en el tumor, se aplica un campo magnético alterno externo¹³. De esta forma, la interacción entre el campo externo y los momentos magnéticos de las nanopartículas genera calor, que se traduce en un ligero aumento de la temperatura del entorno, siendo suficiente para inducir la muerte de las células tumorales, sin ejercer ningún daño sobre las sanas.

El otro tipo de hipertermia más extendido es la hipertermia óptica, en lo que se conoce como terapia fototérmica. En este caso, se utilizan nanopartículas de oro, de las que ya hemos visto que poseen unas bandas de absorción en la región del visible – infrarrojo cercano (plasmón de resonancia superficial localizado).²⁹ Así, mediante una serie de procesos físicos, al irradiar dichos sistemas con un láser cuya longitud de onda sea igual o cercana al máximo del plasmón, estos generan calor, incrementando la temperatura del medio, de igual forma a lo observado anteriormente. Dado que la posición de la banda del plasmón depende de la forma y tamaño de las nanopartículas, para este tipo de hipertermia es común el uso de nanotriángulos o nanobastones, cuya longitud de onda de resonancia se encuentre en la zona del infrarrojo cercano evitando con ello, la absorción de la radiación por parte del agua o de la hemoglobina.

También se puede utilizar una hipertermia moderada de manera que, aunque las células tumorales no mueran, se hagan más sensibles a los tratamientos de quimio o radioterapia, lo que puede mejorar notablemente los resultados de las mismas y reducir la cantidad de fármacos o radiación necesarios. De este modo se pueden reducir los efectos secundarios experimentados por el paciente.

Por último, está la **terapia génica**, aparecida en los años 70. Esta consiste en la introducción de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en las células diana para modificar la información genética o la expresión de determinadas proteínas a nivel celular. A partir de esta base, la terapia génica se puede aplicar de diversas formas, pudiendo aportar una funcionalidad nueva a las células, reemplazar funciones perdidas por la enfermedad, o incluso inhibir la expresión de determinados genes, impidiendo la extensión del cáncer.³⁰

Así, la terapia génica nos permitiría la introducción de nuevos genes (plásmidos) que fomenten la sensibilización o disminuyan la resistencia frente a los fármacos más comúnmente utilizados en las terapias convencionales y potenciar, así, su efecto.

25. Polo, E. y col. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 3676-3678. (□)

26. Butron, A. S. y col., *Nanoscope*, **2007**, *4*, 3-9. (□)

27. Qiao, R. y col., *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 6274-6293. (□)

28. Davis, M. E. y col., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2008**, *7*, 771-782.

29. Dykman, L. y Khlebtsov, N.: *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2256-2282. (□)

30. Roth, J. A. y Cristiano, R. J.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **1997**, *89*, 21-39. (□)

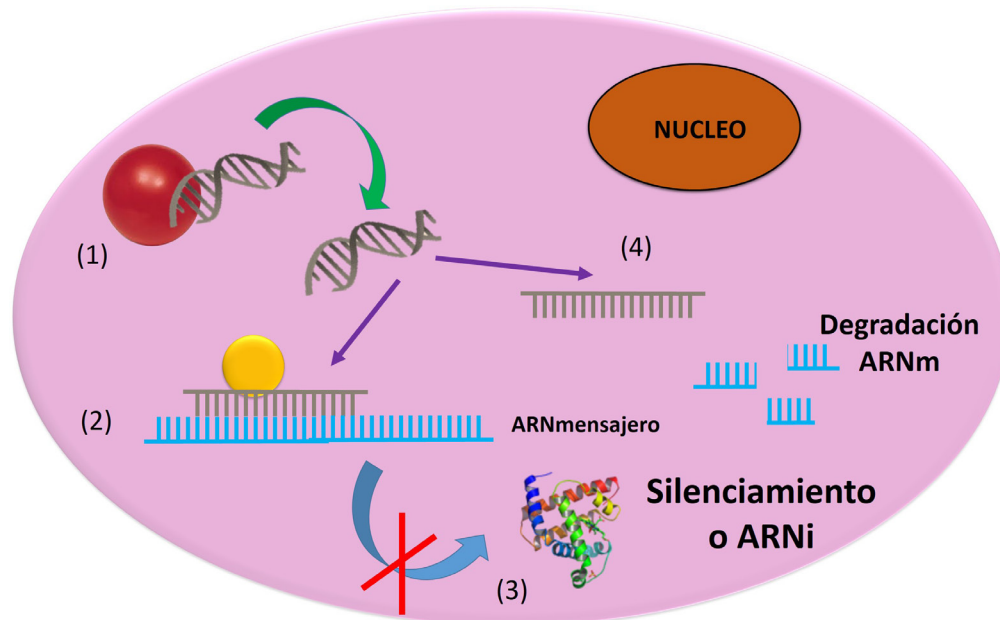


Figura 10. Mecanismo del fenómeno de interferencia (ARNi) o silenciamiento, para el cual se introducen cadenas de ARN pequeño de doble hebra en la célula (1) y una de dichas hebras se une al ARN mensajero (ARNm) de la proteína objetivo (2), impidiendo que ésta sea sintetizada (3). La otra parte del ARN introducido es degradada en la célula (4).

Tabla 1. Principales ventajas y desventajas de los vectores virales y no virales.

Tipo de vector	Virales	No virales
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Elevado rendimiento - Dificultad de producción a gran escala - Reconocimiento sistema inmune - Inducción de mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo rendimiento - Menor reconocimiento sistema inmune - No inducción de mutaciones
Ejemplos	Retrovirus, virus del herpes, lentivirus y adenovirus	Plásmidos, liposomas, polímeros catiónicos, nanopartículas

Otra de las variantes referentes a la terapia génica que han experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas, es el fenómeno conocido como interferencia de ARN (ARNi) o silenciamiento, cuyo fundamento es la inhibición de ciertos genes mediante el uso de pequeños fragmentos de ARN, que inducen la degradación y ruptura del ARN mensajero correspondiente (Figura 10).

A pesar de lo prometedor de la terapia génica, su uso aún está limitado por la necesidad de encontrar “vehículos” (denominados vectores) adecuados para el transporte de los ácidos nucleicos al interior de las células diana. Existen dos grandes tipos de vectores según estén basados en el uso de virus o no, pero cada uno posee ventajas y desventajas, por lo que es necesario seguir avanzando hasta llegar al vector ideal.

Sin embargo, cada vez los resultados son más prometedores como, por ejemplo, lo llevado a cabo en el proyecto europeo NANOTRUCK, donde colaboradores de cinco

países (Universidad de Zaragoza, Helmholtz Zentrum de Munich, Universidade Nova en Lisboa, Instituto di Cibernetica E. Caianiello y la Universidad de Glasgow) consiguieron inducir la inhibición del protooncogén c-myc, lo que conllevó a la reducción de tumores pulmonares en los estudios *in vivo* en ratones, mediante el uso de AuNPs funcionalizadas con ARN pequeño de interferencia (siRNA por sus siglas en inglés).^{31,32}

Perspectivas

A pesar de todos los avances mencionados, todavía queda mucho por recorrer hasta terminar con este gran mal de nuestro tiempo, ya que el cuerpo humano es un sistema más que complejo, lo que hace que la búsqueda del sistema ideal sea un camino tortuoso. A pesar de ello, todos los avances experimentados en las últimas décadas, nos han llevado a esta nanoventana que nos muestra un futuro prometedor.

Recibido: 2 de julio de 2015

Aceptado en forma final: 07 de septiembre de 2015

31. Conde, J. y col, *ACS Nano*, **2012**, *6*, 8316-8324. (☒)

32. Conde, J. y col, *Biomaterials*, **2013**, *34*, 7744-7753. (☒)

Bibliografía Esencial

El-Sayed, M. A.: “Some Interesting Properties of Metals Confined in Time and Nanometer Space of Different Shapes” *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 257-264. (☒)

Whitesides, G. M.: “The ‘right’ size in nanobiotechnology”, *Nat. Biotech.*, **2003**, *21*, 1161-1165. (☒)

N. Sanvicens y M. P. Marco: “Multifunctional nanoparticles – properties and prospects for their use in human medicine”. *Trends Biotechnol.*, **2008**, *26*, 425-433. (☒)