



**Materia,
Ciencia y
Nanociencia**

Vol. 4, No 2, diciembre 2021.



Nanomateriales contra el cáncer

Alan García de Jesús y Sandra Loera Serna*

Universidad Autónoma Metropolitana, Azcapotzalco. Av. San Pablo 180. Col.
Reynosa Tamaulipas. Alcaldía Azcapotzalco, C. P. 02200. Ciudad de México. México.

*sls@azc.uam.mx

Resumen

Cuando escuchamos la palabra cáncer, inmediatamente surge el miedo y la incertidumbre sobre esta terrible enfermedad, y no es para menos, porque es una de las enfermedades que más muertes causaron el año pasado (aún más que el COVID, que hasta la fecha han sido más de 4.2 millones según la Organización de las Naciones Unidas) donde se alcanzaron 10 millones en el mundo, convirtiéndose en la segunda causa de muerte. México no fue la excepción, ya que, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, entre enero y agosto de 2020 se registraron 60,421 defunciones debido a tumores malignos. En este artículo se abordan los principales resultados acerca de nanomateriales (NMs), en particular de las redes metal orgánicas (MOF por sus siglas en inglés) en el tratamiento del cáncer, tanto en terapias combinadas, como en inmunoterapia.

Palabras clave: cáncer; nanomateriales; nanotecnología; materiales; inmunoterapia.

Abstract

When we hear the word cancer, fear and uncertainty about this terrible disease immediately arises, and no wonder, because it is one of the diseases that caused the most deaths last year (even more than COVID, to date there have been more of 4.2 million according to the United Nations) where 10 million were reached in the world, becoming the second cause of death. Mexico was no exception, since according to the National Institute of Statistics and Geography, between January and August 2020 there were 60,421 deaths due to malignant tumors. This article addresses the main results regarding nanomaterials (NMs), specially metal organic frameworks (MOFs) in the treatment of cancer, both in combination therapies and in immunotherapy.

Keywords: cancer; nanomaterials; nanotechnology; materials; immunotherapy.

I ntroducción

El cáncer surge a partir de una célula que “no murió de forma correcta”, creando así masas celulares que mantienen tasas de crecimiento exacerbadas (llamadas neoplasias) [1], y a veces, capaces de esparcirse en todo el cuerpo, creando grandes problemas a la salud de los seres vivos (en específico, a los seres humanos). Cuando se comunica la presencia de cáncer, es de suma importancia elegir un tratamiento efectivo, ya que, cada cáncer tiene sus características únicas. El tratamiento general de los tumores malignos se basa en el empleo aislado o en la combinación de cirugías, de radioterapia y de quimioterapia, y en algunos tumores concretos, los tratamientos son hormonales e inmunológicos.

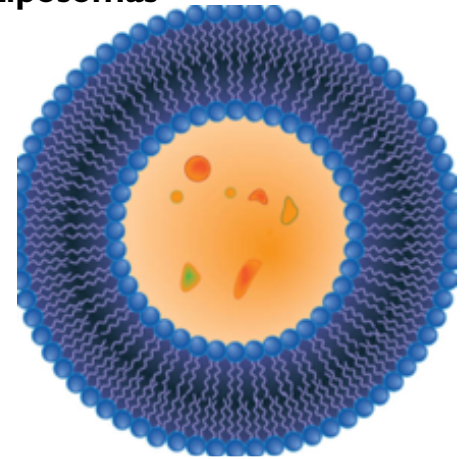
Por otro lado, el cáncer también es temido por su resistencia tan alta a los tratamientos, o por su desaparición repentina que aparentemente tienen éxito, porque se vence dicha enfermedad, cuando en realidad al cabo del tiempo termina por regresar (y a veces de manera más agresiva) [2]. La quimioterapia puede dejar de funcionar debido a que el número de células cancerosas mutan y se vuelven resistentes al fármaco, o debido a que las células cancerosas bombardean al fármaco fuera de la célula tan pronto como este ingresa, o por el hecho de que la proteína que los transporta a través de la membrana celular deja de trabajar [3]. Al respecto, el médico debe considerar si los tratamientos convencionales seguirán teniendo efecto o si es mejor considerar los avances que la investigación científica ha estado desarrollando [2], por ejemplo, los NMs aplicados juegan un papel relevante como terapia oncológica, porque brindan nuevas formas de atacar al tumor, o mejor aún, aumentando los efectos de las terapias convencionales contra el cáncer.

Este trabajo tiene como objetivo brindarle al lector un panorama sobre los nanomateriales, desde su definición y tipos usados en el tratamiento del cáncer, hasta las generalidades de tratamientos específicos como: oncológico, fotodinámico, radioterapia, radiodinámico, químico dinámico e inmunoterapia.

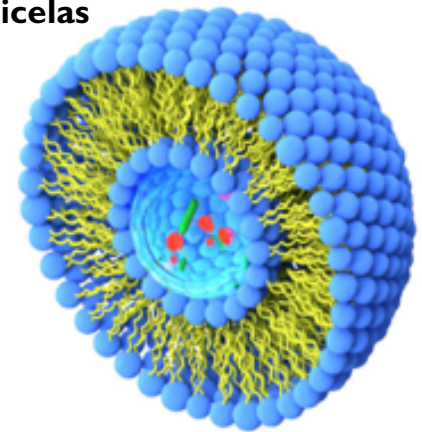
Nanomateriales

Los NMs son moléculas extremadamente pequeñas que se sintetizan con elementos ya conocidos, como carbono y algunos metales. Estas pequeñas moléculas pueden interactuar en el cuerpo humano para traer beneficios a la salud. Una de las primeras nanomedicinas que fue aprobada por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) se denominó Doxil™. Ahora bien, al tener ya una noción general de lo que son los NMs, se debe considerar que existe una gran variedad de estos (Figura 1), y que a su vez se han usado como agentes terapéuticos contra el cáncer, entre ellos destacan los siguientes: 1) Liposomas: tienen una estructura esférica compuesta por lípidos, y pueden albergar un fármaco el cual, puede liberarse en un tumor [4]. 2) Nanopartículas poliméricas y micelas: son un tipo de capsulas donde se mezcla el polímero (moléculas unidas entre si para formar un material) junto con el fármaco, las cuales son muy estables y uniformes, características que se usan para la liberación controlada de fármacos [4]. 3) Nanotubos de carbono: estos materiales están constituidos por una estructura que cuenta con una cavidad interna en la cual pueden enlazarse un gran número de ligantes activos y se puede retener un fármaco o un agente terapéutico. Debido a su composición, los nanotubos se caracterizan por ser conductores eléctricos y térmicos, lo cual les permite ser utilizados en tratamientos que involucran aplicación de calor [4]. 4) NPs (nanopartículas) metálicas y magnéticas: en estos materiales, un fármaco puede formar enlaces covalentes en la superficie o enlaces iónicos, además, de que algunas tienen propiedades magnéticas, estas propiedades les dan la capacidad de ser dirigidos hacia la zona tumoral mediante la aplicación de un campo magnético externo que se enfoque en un lugar específico del cuerpo y de esta forma logre una liberación exacta del fármaco [4].

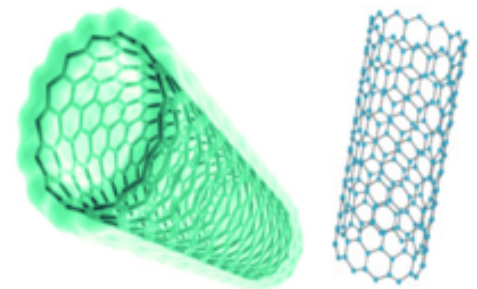
Liposomas



Micelas



Nanotubos de carbono



Nanopartículas metálicas



Figura 1. Estructuras de algunas nanopartículas usadas en el tratamiento de cáncer.

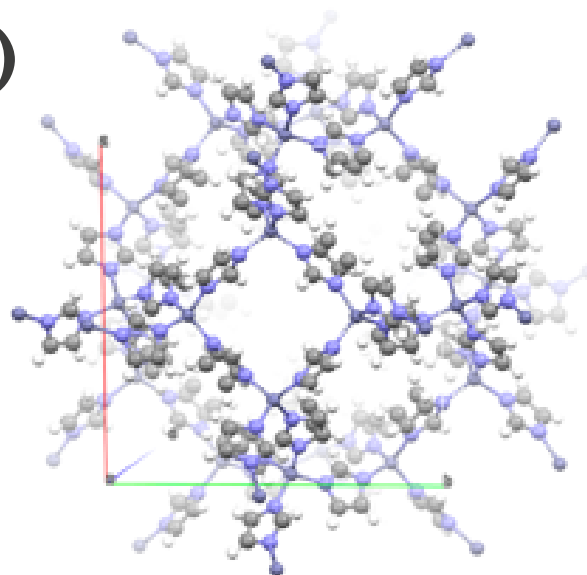
No obstante, no solo basta con “llenar” estas NPs con fármacos y llevarlas al tumor, existen muchos impedimentos para utilizarlas, por ejemplo, están limitadas por su distribución inespecífica, así como por las elevadas dosis de administración que provocan efectos secundarios en los pacientes. Entonces, ¿Realmente dan alguna solución o mejora en la terapia oncológica?, la respuesta es afirmativa, porque existen redes metalorgánicas y otras nanomoléculas más biocompatibles con el ser humano que están formadas por centros metálicos cuya dosis límite es bien conocida (Fe^{+3} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , entre otros), unidos a moléculas orgánicas (ligantes) que pueden ser grupos carboxilos, fosfatos e imidazolatos [5], [6]; los cuales son grupos reactivos que le otorgan a esta nanomolécula propiedades únicas como terapia oncológica, que si bien, dichos ligantes causan irritación en el tracto respiratorio, ojos y piel, debido a su gran polaridad, pueden removerse fácilmente del organismo mediante la orina y heces.

A pesar de que parece que son muy similares a las anteriores NPs (Figura 1), las nMOFs (nanopartículas de redes metal orgánicas) pueden ser diseñadas para poseer múltiples funciones sinérgicas (una forma de interacción entre medicamentos que dan un mejor efecto que por sí solos) para la terapia del cáncer sin depender de agentes citotóxicos, evitando así un alto efecto tóxico en el organismo [7] debido a que las nMOFs pueden activarse mediante estímulos

energéticos externos o por factores que se producen en nuestro propio cuerpo, para generar unas sustancias que ayudan a eliminar las células cancerosas, denominadas especies reactivas de oxígeno (ROS). Este tipo de tratamiento local inmunogénico mediado por nMOFs puede generar sinergia con las inmunoterapias para conseguir efectos antitumorales sistémicos; una ventaja, ya que no se limita solamente a las nMOFs, sino a la liberación controlada de fármacos.

Las nMOFs más utilizadas como terapia oncológica son las ZIF (Zeolitic imidazolate frameworks), la más popular es ZIF-8 (Figura 2a), esta familia de nMOFs tiene gran estabilidad termoquímica, alta capacidad de almacenamiento, así como habilidad de adsorción, lo que le confiere propiedades para usarse en la terapia de liberación de fármacos, además que los iones zinc se disocian del ligante en un rango de pH 5-6 [5]. Otras nMOFs usadas regularmente son UiO-66 (Universitet i Oslo), son cúmulos de estructuras octaédricas del tipo $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{RCOO})_{12}]$ unidas a ligantes orgánicos de dicarboxilatos lineales (Figura 2b). Adicionalmente, se trata de un material con propiedades mejoradas comparado con otras MOF de hierro, debido a la naturaleza ácido-base de los enlaces Zr con los grupos carboxílicos, permitiendo modular la biodegradación y, por lo tanto, presentar perfiles de liberación controlados [5].

a)



b)

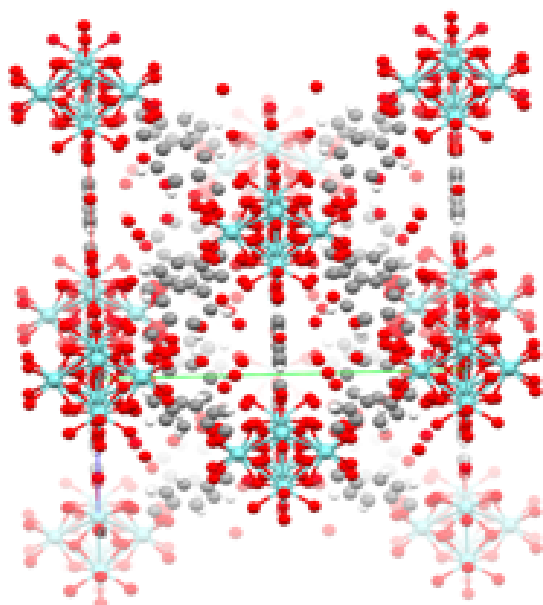


Figura 2. Estructura de: a) ZIF-8, las esferas moradas representan al nitrógeno, las grises carbono y las blancas hidrógeno; y b) UiO-66 donde las esferas en color verde representan al zirconio, las rojas al oxígeno y las grises al carbono. Las estructuras se construyeron usando el programa Mercury 2021.2.0 y las tarjetas CIF 4118891 y 4512072, respectivamente.

Por último, destacan por un lado, las MIL (Materials of Institute Lavoisier) donde se usan ligandos amino susceptibles al pH, estimulando la liberación del fármaco luego de atravesar la membrana celular y mejorar la liberación sostenible del fármaco [5]. Por otro lado, algunos basados en Hf_6 y Hf_{12} , que poseen elementos con un gran número atómico (z) y una gran área superficial, la cual brinda una mejor radiosensibilización para generar más especies OH^* (los cuales destruyen células patógenas) [8].

nMOFs combinados con otros tratamientos oncológicos

La primera línea de uso de las nMOFs es la liberación controlada de fármacos, debido a que pueden adherirse a las células cancerígenas y mejorar la citotoxicidad del fármaco. Adicionalmente, es posible liberar la molécula activa en respuesta de la luz o con el cambio en el pH. Sin embargo, las nMOFs son nanosensibilizadores en la terapia fotodinámica, en la radioterapia, en la terapia radiante-radiodinámica, inmunoterapia y la terapia químico-dinámica (Figura 3). Estas terapias aumentan la inmunidad innata a través de la inflamación local mediada por el nMOF para generar sinergia con la inmunoterapia sistémica, revigorizando la inmunidad antitumoral del huésped [8].

TERAPIA FOTODINÁMICA



RADIOTERAPIA

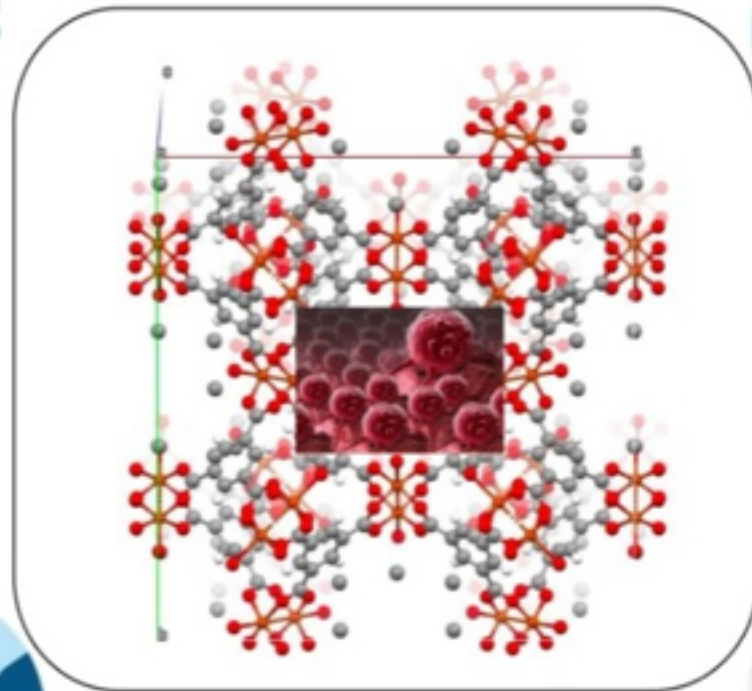


Figura 3. Combinación de tratamientos oncológicos y redes metal orgánicas.



TERAPIA QUÍMICODINÁMICA



TERAPIA RADIANTE-RADIODINÁMICA

Tratamiento fotodinámico

Esta terapia se ha usado para eliminar tumores locales, debido a que genera especies reactivas de oxígeno citotóxica producidas a partir de luz, fotosensibilizadores (PSs) y oxígeno tisular [9], sin embargo, está limitada por la escasa solubilidad de los PSs, por la poca penetración de luz y por los ambientes tumorales escasos de oxígeno. Bajo este aspecto, se optó por probar una serie de nMOFs para evitar las desventajas de los PSs.

El nMOF Hf-DBP junto con la terapia fotodinámica se probó *in vitro* e *in vivo* donde, bajo irradiación ligera mostró una citotoxicidad mejorada en comparación al PSs comercial P-IX. Cuando esta nMOF se inyectó vía intratumoral en ratones portadores de carcinoma de células escamosas de laringe, una sola dosis erradicó la mitad de los tumores. Además, al realizar una modificación en la conformación de la nMOF, permitió un aumento en la penetración de la luz, la cual, junto con irradiación ligera, suprimió el crecimiento tumoral con solo una dosis [8].

Tratamiento de nMOF y radioterapia

Para mejorar la adsorción diferencial de radiación entre los tejidos sanos y tumorales, se usan radiosensibilizadores, la mayoría de estos se basan en NPs de HfO₂ y AuNP, sin embargo, la FDA no ha aprobado su uso clínico. Asimismo, no generan tanto $\cdot\text{OH}$ como la nMOF Hf₁₂-DBA y al modificar la nMOF Hf₁₂ con cúmulos de Hf₁₂-oxo, ligandos puente de Ir y polioxometalatos basados en W(POMs), generó más especies reactivas de oxígeno para eliminar células cancerígenas, esto debido a una mejor absorción de rayos X dada su conformación, sin embargo, solo se ha probado en tubos de ensayo e *in vitro* [8].



Tratamiento radiodinámico

Un ejemplo de la terapia radiante-radio dinámica (RT-RDT) es el uso de una nMOF fotosensibilizante con radiación ionizante que se utilizó con el fin de: aumentar la penetración de la luz en tejidos profundamente arraigados, mejorar la eficiencia de la radiación ionizante (como rayos x y γ) y causar radiólisis. Las unidades de construcción secundarias de la nMOF con un alto número atómico (Z) no solo actúan como un absorbente de energía para mejorar la radiólisis de agua, sino también, para transferir energía a los enlazadores del fotosensibilizador. Todo esto con el fin de generar $^1\text{O}_2$ con efectos radiodinámicos.

Algunas nMOFs específicas pueden aumentar más la eficacia de la RT-RDT al generar ROS en compartimentos celulares específicos. Lin y colaboradores realizaron una RT-RDT dirigido a mitocondrias con una nMOF de tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II)[$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$], la cual generó $\cdot\text{OH}$ y mejoró la citotoxicidad, aunado de que la RT-RDT junto con la nMOF despolarizó el potencial de membrana mitocondrial, liberó el citocromo c y alteró la cadena respiratoria para iniciar vías apoptóticas para la muerte celular programable [8].

Tratamiento químicodinámico

La terapia quimico dinámica destruye células tumorales con ROS generados a partir de desencadenantes químicos endógenos, como H_2O_2 , metabolito hormonales y glutatión; algunos NPs de óxidos metálicos son usados para descomponer H_2O_2 intratumoral y para generar OH citotóxicos mediante las propiedades redox de los metales. Algunos metales biodisponibles catalizan el metabolismo de hormonas, por ejemplo el Cu^{2+} que cataliza el metabolismo del estradiol (una hormona que se sobreexpresa en muchos tipos de cánceres). Al respecto, Lin y colaboradores utilizaron una nMOFs de CuTBP para sinérgizar el efecto de la terapia químico dinámica en cánceres que elevan el nivel de estradiol, donde la nMOFs CuTBP en microambientes tumorales ácidos libera iones Cu^{+2} para secuestrar el metabolismo del estradiol y generar ROS citotóxicos. La nMOF se probó mediante estudios realizados en tubo de ensayo e in vitro donde generó H_2O_2 , $\cdot OH$ y O_2^- . Al irradiarse con luz a través del ciclo redox de Cu-estradiol, se tuvo un índice de regresión tumoral (TGI: medida del efecto de tratamiento en el tamaño del tumor o cantidad de células cancerígenas) del 96.6% en células del melanoma BI6F10 y se erradicaron completamente los tumores de ovario SKOV-3 con un TGI del 100% [8].

nMOF e inmunoterapia

En 2016, se usó nMOF para synergizar la terapia fotodinámica con inmunoterapia contra el cáncer. La nMOF IDOi@Hf-TBC se construyó a partir de 5,10,15,20-tetra(pbenzoato) cloro (TBC), Hf₆ SBU (Figura 4) y se cargó con un 4.7% en peso de inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa de molécula pequeña (IDOi). Este IDO se sobreexpresa en muchos tumores para convertir triptófano en quinureina, lo que conduce un ambiente hostil para las células T citotóxicas.

IDOi@Hf-TBC mostró una eficacia *in vivo* superior, el efecto sinérgico con irradiación ligera condujo a la casi eliminación de los tumores primarios tratados y distantes. Además, algunos componentes del material causaron muerte celular inmunogénica de las células cancerosas en los tumores primarios, lo que activó el sistema inmune y revertió los microambientes tumorales inmunosupresores. Esta combinación sinérgica se le conoce como efecto abscopal (se produce cuando un tratamiento local estimula el sistema inmunitario para combatir el cáncer en todo el cuerpo) [8].

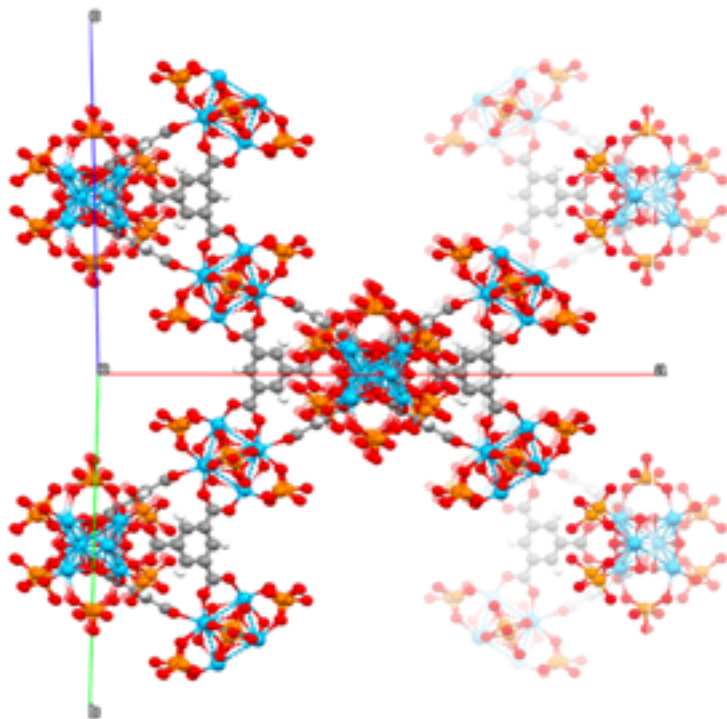


Figura 4. Estructura de la red metal orgánica de hafnio, donde las esferas azules representan Hf, las esferas naranjas P, las rojas O, las grises C y las blancas hidrógeno. Las estructura se construyó usando el programa Mercury 2021.2.0 y la tarjeta CIF cs9b01043.

Nanomateriales contra el cáncer

Conclusiones

El desarrollo de nuevos materiales, en particular de las nMOFs tiene un crecimiento acelerado y esta considerado como una de las herramientas más prometedoras en el tratamiento contra el cáncer. Los avances y efectos sinérgicos con las terapias ya usadas, son una estrategia que se puede explorar aun más. Sin embargo, las pruebas preclínicas de las nMOF, que resultan indispensables, no muestran una correlación exacta para usarse en humanos. No obstante, el éxito de estos materiales como terapia oncológica radica en la necesidad de conocer con mayor profundidad la fisiopatología del cáncer y el efecto que producen los fármacos que pueden retenerse en estas estructuras cuando se liberan. Una estrategia altamente recomendable para el estudio eficiente de NMs son los estudios teóricos, que permitan predecir el comportamiento de estas nuevas tecnologías en la prevención, la detección, y el tratamiento del cáncer.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el proyecto de Ciencia Básica A1-S-31186.

Referencias

- [1] R. S. Cotran, V. Kumar, and S. L. Robbins. Patología estructural y funcional. Madrid: Interamericana, 1995.
- [2] American Cancer Society (2019, Mayo 3). Si los tratamientos contra el Cáncer dejan de funcionar. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/planificacion-manejo/si-los-tratamientos-dejan-de-surtir-efecto.html> [Consultado: Nov. 9, 2021]
- [3] Chemocare. ¿Qué es la resistencia a la quimioterapia?. 2002-2021. [Online]. Available: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/resistencia-a-la-quimioterapia.aspx> [Consultado: Nov. 9, 2021]
- [4] L. Gutiérrez, “Nanomedicinas contra el Cáncer”, Universidad Complutense, Madrid, España. 2018, 06. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/GUILLERMO%20GUTIERREZ%20LOPEZ.pdf> [Consultado: Nov. 9, 2021]
- [5] J. A. Claudio-Rizo, L. F. Cano Salazar, T. E. Flores-Guia, and D. A. Cabrera-Munguia, “Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos. Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología”, vol. 14, no. 26, pp. 1-29, 2021. <http://www.scielo.org.mx/pdf/mn/v14n26/2448-5691-mn-14-26-00008.pdf>
- [6] S. Sorribas, and C. Téllez, “MOFs: Propiedades y aplicación en separaciones más eficientes”, Boletín del Grupo Español del Carbón, vol. 41, pp. 19-22, Septiembre 2016. http://www.gecarbon.org/boletines/articulos/BoletinGEC_041_art6.pdf
- [7] C. He, D. Liu, and W. Lin, “Nanomedicine applications of hybrid nanomaterials built from metal–ligand coordination bonds: nanoscale metal–organic frameworks and nanoscale coordination polymers”. Chemical reviews, vol. 115, no.19, pp. 11079-11108, August 2015. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.5b00125>
- [8] K. Ni, G. Lan, and W. Lin, “Nanoscale metal–organic frameworks generate reactive oxygen species for cancer therapy”, ACS Central Science, vol. 6, no. 6, pp. 861-868, May 2020. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00397>
- [9] D. E. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, “Photodynamic therapy for cancer”, Nature reviews cancer, vol. 3, no. 5, pp. 380-387, May 2003. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>

Glosario

Inmunoterapia: Tipo de tratamiento contra el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el organismo o en un laboratorio para mejorar el funcionamiento de su sistema inmunológico y destruir las células cancerosas.

Neoplasias: Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían. Las neoplasias son benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas)

Carboxilos: Grupo funcional que consiste en un átomo de carbono con un doble enlace a un átomo de oxígeno.

Imidazolato: (formula: $C_3H_3N^2^-$) Es la base conjugada (es decir, pierde un protón) del imidazol (compuesto orgánico con la fórmula $C_3N_2H_4$. Es un sólido blanco o incoloro que es soluble en agua). Es un nucleófilo y una base fuerte.

Citotóxico: Sustancia que elimina células, como las cancerosas. Estos medicamentos pueden impedir que las células cancerosas se dividan y crezcan, y pueden disminuir el tamaño de los tumores.

Sistémico: Efecto que se produce a distancia, una vez que el medicamento ha sido absorbido, pasa a la sangre y se distribuye a todo el organismo

Radiosensibilización: Efecto de cualquier sustancia que sensibiliza las células tumorales a la radioterapia

In vitro: Se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo

In vivo: En ciencia, *in vivo* se refiere a experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto.

Intratumoral: Interior o dentro de un tumor.

Oxígeno tisular: Se define como el aporte de oxígeno adecuado a la demanda. La demanda de oxígeno depende de los requerimientos metabólicos de cada tejido.

Conformación: En química, es cada una de las disposiciones geométricas de los átomos de una molécula, que se obtienen por rotación alrededor de uno o varios enlaces simples.

Polioxometalatos: Son agregados inorgánicos de carácter aniónico y están formados principalmente por oxígeno y metales de transición (M) en su estado de oxidación más alto. Los metales más comunes en los polioxometalatos son Mo y W, aunque también se pueden encontrar otros en menor proporción como V, Ti, Zr, etc.

Radiación ionizante: Es cualquiera de los varios tipos de partículas y rayos emitidos por material radiactivo, equipos de alto voltaje, reacciones nucleares y las estrellas.

Radiólisis: Efecto de ruptura de los enlaces químicos por la acción de la radiactividad.

Mitocondria: Estructuras pequeñas de una célula que se encuentran en el citoplasma (el líquido que rodea el núcleo). La mitocondria produce la mayor parte de la energía de la célula y cuentan con su propio material genético, que difiere del material genético del núcleo. Muchas enfermedades son el resultado de mutaciones (cambios) en el ADN de la mitocondria. Las mitocondrias son orgánulos celulares.

Endógenos: Que se origina o nace en el interior o que se origina en virtud de causas internas metabolitos hormonales.

Glutati6n: Es un tripéptido constituido por los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina. Se trata del principal antioxidante de las células, es ubicuo y ayuda a protegerlas de las especies reactivas del oxígeno, como los radicales libres y los peróxidos.

Redox: Reacción química en la que uno o más electrones se transfieren entre los reactivos, provocando un cambio en sus estados de oxidación.

Tript6fano: Es un aminoácido esencial en la nutrición humana. Es uno de los 20 aminoácidos incluidos en el código genético

Quinureina: Es un metabolito del aminoácido l - tript6fano utilizado en la producción de niacina.