

La Nanotecnología y sus Nuevas Aplicaciones en Oncología

César Escamilla*¹, Héctor Martínez ¹ y Gerardo Rivera¹.

¹ *Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa de la Universidad de Monterrey (UDEM). Av. Morones Prieto 4500 Pte. San Pedro Garza García, N. L. México C. P. 66238. *E-mail: cesar.eo@hotmail.com*

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad genética de las células somáticas, relacionada a una división celular aberrante o a la pérdida de la apoptosis; sin embargo, el cáncer es considerado también un padecimiento multifactorial, porque los factores ambientales y dietéticos del paciente tienen una gran influencia en el desarrollo del cáncer. Como resultado de la inquietud que se tiene acerca de este problema, actualmente los investigadores se han dedicado a tratar de encontrar nuevos métodos y técnicas para poder tratar el cáncer sin llegar a dañar los tejidos normales, como ocurre en el tratamiento habitual cuando se administra quimioterapia. Por lo que con el surgimiento de la nanotecnología y su potencial aplicación en oncología, existe la posibilidad de generar un tratamiento de vanguardia contra el cáncer, asimismo los métodos nanotecnológicos podrían ser de gran ayuda en la detección temprana del mismo.

Palabras clave: Cáncer, nanotecnología, nanomedicina, diagnóstico, tratamiento

ABSTRACT

Cancer is a genetic disease of the somatic cells related to abnormal cellular division or to the loss of apoptosis; nevertheless this disease is considered to be a multifactorial problem, due to the fact that environmental and dietetic factors have a great influence in the development of the malady. Currently, researchers have been dedicated to finding new technologies to treat the cancer without damaging normal cells, as happens with the traditional treatments using chemotherapy. With the appearance of the nanotechnology, it has emerged as a real possibility to be an ultramodern method for the treatment and early diagnosis of cancer.

Key words: Cancer, nanotechnology, nanomedicine, diagnosis, treatment

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer es un problema de salud pública, específicamente en México el cáncer es la tercera causa de muerte tanto de mujeres como de hombres, sólo por debajo de la diabetes mellitus y las enfermedades del corazón. El número aproximado de defunciones totales en el país

es de 539, 530, de estas cerca de 67, 048 son debidas a neoplasias graves lo que nos brinda un porcentaje cercano al 12.42 % (www.inegi.org.mx, 2008). El porcentaje de varones que mueren por neoplasias es de 10.92 %, mientras que el de mujeres es de 14.34 % (Fig. 1).



Fig. 1. Principales Causas de Muerte en México. La gráfica muestra la alta incidencia en muertes debido a tumores malignos (fuente: INEGI, 2008).

Debido a la expectativa que se tiene acerca de esta enfermedad, los investigadores se han dedicado a tratar de encontrar nuevas técnicas para poder diagnosticar, tratar o intentar curar el cáncer, sin llegar a dañar los tejidos normales como

ocurre con la quimioterapia. Con el apareamiento de la nanotecnología surge la posibilidad de tener un tratamiento vanguardista contra el cáncer, además la nanotecnología sería de gran ayuda en la detección temprana del cáncer (Kim, 2007).

NANOCIENCIA, NANOTECNOLOGÍA Y NANOMEDICINA

La nanociencia es el estudio de los fenómenos y el manejo de material a una escala nanométrica (un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro). Por otra parte, la nanotecnología se define como el estudio, creación, diseño, síntesis, manipulación y aplicación de aparatos, materiales y sistemas a través del control de la materia en dimensiones de 1 a 100 nanómetros (Mejías, *et al.*, 2009).

Otro de los conceptos importantes es la nanomedicina, que se encarga de la aplicación de los métodos nanotecnológicos en la medicina, con lo que se permitirá el uso de mecanismos de investigación de vanguardia, los que propiciarán la existencia de mejores técnicas para el tratamiento de las enfermedades, todo esto con el fin de

mejorar el pronóstico de los pacientes (Freitas, 2005).

En el campo de la nanotecnología se requiere la construcción de nanomáquinas capaces de manipular moléculas simples o átomos para de esta manera tener el control sobre la materia. Las potenciales aplicaciones de ésta son muy amplias y podrían incluir actividades como la construcción de neosistemas de liberación de fármacos, como los dendrímeros, que funcionan como transportadores a través de la sangre, aplicación de vacunas, entre otras nuevas herramientas para combatir distintas enfermedades, además de nuevos métodos de diagnóstico y la posibilidad de generar un tratamiento adecuado para el cáncer (Lammers, 2010), (Tabla 1).

Tabla 1: Ejemplos de algunas aplicaciones de la nanotecnología tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del cáncer.

Tipo de Nanopartícula	Aplicación oncológica
Dendrímeros lipídicos	Transporte e introducción de fármacos
Puntos cuánticos	Obtención de imágenes
Nanopartículas superparamagnéticas	Obtención de imágenes; especificidad de fármacos
Nanotubos de carbono	Destrucción de células cancerosas
Microscopía de fuerza atómica	Obtención de imágenes
Secuenciación mediante nanoporos	Reporte de secuencias largas de DNA
Sistemas de entrega de DNA (liposomas, nanocristales de fármacos).	Transfección de DNA
Nanobiosensores	Monitoreo de la apoptosis

NANOTECNOLOGÍA Y CÁNCER

En la mayoría de los casos relacionados con cáncer las principales complicaciones que sufren los pacientes suelen deberse a un diagnóstico tardío, es decir, en una etapa en la cual las células ya manifiestan aberraciones mayores, tanto en su función como en su morfología, lo que condiciona un serio deterioro para el paciente con cáncer (Kawasaki & Player, 2005).

Una alternativa para realizar un diagnóstico con mayor eficacia y rapidez, es utilizar los métodos nanotecnológicos emergentes. En la última década se ha descubierto que la membrana celular puede ser utilizada como un indicador de la enfermedad, ya que ésta es responsable de una gran cantidad de funciones de regulación celular y de catalizar procesos metabólicos donde se manifiestan algunas de las alteraciones del cáncer (www.razonypalabra.org.mx, 2011). Por lo tanto, la nanotecnología nos permite realizar este tipo de análisis orientado al conocimiento de las características biomecánicas y ultraestructurales de las membranas celulares (Vo-Dinh, 2007).

Métodos Nanotecnológicos y Diagnóstico de cáncer

Los avances en la aplicación de la nanotecnología para el diagnóstico del cáncer, han tenido una evolución más rápida comparada con los progresos en el área del tratamiento (Greco *et al.*, 2005). Existe una gran cantidad de métodos para establecer un diagnóstico por los medios tradicionales; sin embargo, en el campo de la nanotecnología se utiliza como uno de los principales métodos de diagnóstico la microscopía de fuerza atómica, que permite el estudio microtopográfico de las superficies, generando imágenes tridimensionales de alta resolución, al mismo tiempo que es capaz de detectar la presencia de fuerzas conductivas, asimismo las propiedades mecánicas como la adhesividad, dureza, elasticidad y resistencia, todo esto sin alterar o dañar la superficie de las células normales, en términos reales la microscopía de fuerza atómica ayuda en la obtención de imágenes que permitan la visualización de manera más específica y clara de una lesión oncológica sin perturbar la morfología normal de las células sanas (Fig. 2).

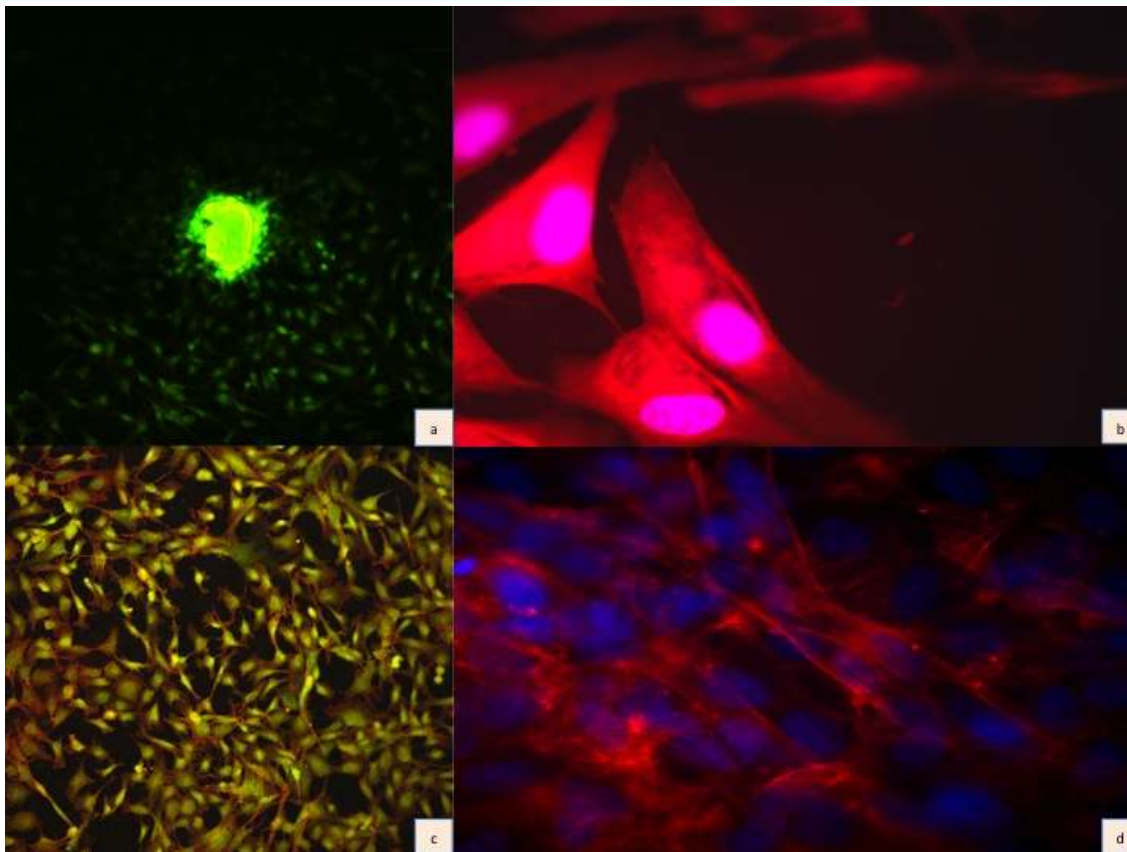


Fig. 2. Inmunofluorescencias de células tratadas con el biomaterial, **CGRGDS** **a.** La imagen muestra una neuroesfera en proceso de proliferación celular favorecido por el uso del biomaterial. **b.** Proceso de adhesión de células endoteliales, que se ve incrementado con el uso de CGRGDS. **c.** Endotelización de una superficie de teflón impregnada con CGRGDS. **d.** Interacción de los núcleos celulares en la endotelización, tras la administración del biomaterial.

Otra de las aplicaciones nanotecnológicas en el cáncer, es el monitoreo de la muerte celular programada o apoptosis, proceso vital del cuerpo humano y cuya inhibición podría generar diversas enfermedades, el cáncer entre otras. Actualmente, se han utilizado dos sistemas para el monitoreo de la apoptosis, ambos basados en la utilización de nanobiosensores. El primer sistema utilizado fue el de un nanobiosensor basado en anticuerpos el cual estudia la apoptosis

detectando la citocromo C, cuya liberación es parte de la serie de procesos que generan la apoptosis. El segundo sistema utiliza un péptido sintético para medir la actividad de la capasa-9, una enzima responsable del proceso de apoptosis (Vo-Dinh, 2007), (Fig. 3).

Este tipo de procesos nanotecnológicos no sólo facilitan el monitoreo de las células sino que lo consiguen sin afectar su función, lo que nos llevará a un mejor entendimiento

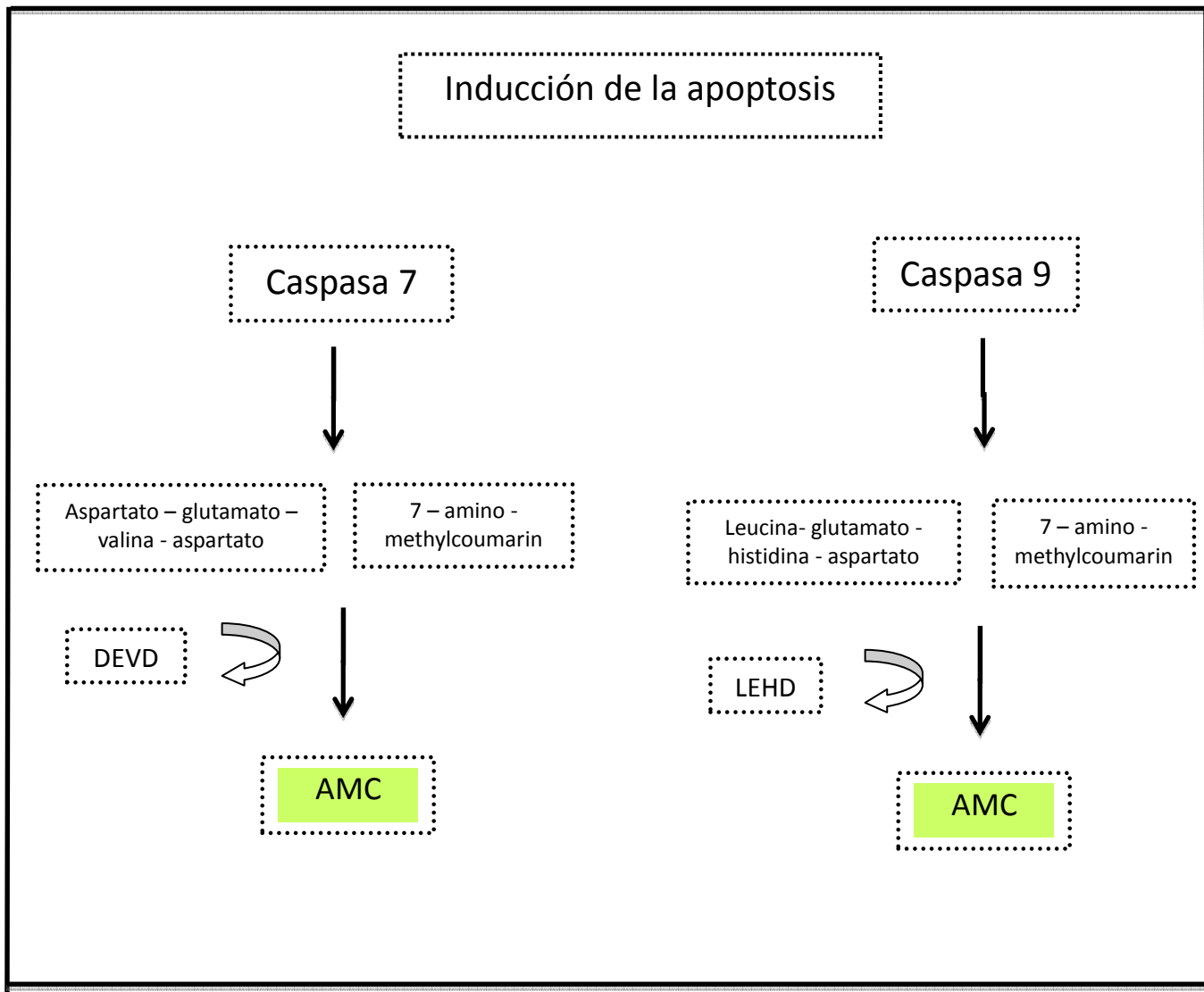


Fig. 3. Ilustración de un formato de nanobiosensor utilizando un péptido, las caspasas son responsables de la identificación de las secuencias LEHD (leucina-glutamato-histidina-aspartato) o DEVD (aspartato-glutamato-valina-aspartato), la unión entre estos dos complejos proteicos y el marcador AMC (7-amino-methylcoumarin) generaran una respuesta de fluorescencia al ser estimulado con un láser HeCD lo que nos indicara la presencia de apoptosis.

de la microdinámica de los sistemas vivos y a la larga esto podría resultar en encontrar nuevas y mejores técnicas para el tratamiento del cáncer, como por ejemplo, la

inducción de la apoptosis en las células cancerosas sin dañar de ninguna forma las células sanas del cuerpo humano o como un mecanismo de prevención (Baker, 2006;

Cuenca *et al.*, 2006).

Nanopartículas semiconductoras como los puntos cuánticos de seleniuro de cadmio, (CdSe), emiten luz brillante y muy estable, con ellos se obtienen imágenes de considerable contraste usando láseres, esta técnica evita las superposiciones, y permite teñir a la vez una mayor cantidad de estructuras, comparado con los métodos de tinción tradicionales, es decir, se utilizan como un método diagnóstico, ya que con este sistema se permite el etiquetamiento y procesamiento de imágenes en alta definición de tumores cancerosos, lo que lo convertiría en una herramienta muy útil para un diagnóstico temprano y oportuno de un tumor maligno (Jain, 2005).

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son marcadores de invasión tumoral, las células tumorales utilizan este tipo de enzimas durante la invasión en tejido blando y vasos sanguíneos para el desarrollo de la metástasis.

Nanopartículas superparamagnéticas que utilizan dichos marcadores han sido utilizadas junto con las resonancias magnéticas para obtener imágenes, ya que se pueden determinar si el tumor es benigno o maligno basado en la presencia de la invasión de las enzimas MMP (Greco *et al.*, 2005).

Desde el punto de vista de la genómica, el diagnóstico de cáncer puede realizarse por medio de secuenciación rápida de genes, con una técnica conocida como secuenciación mediante nanoporos. La técnica consiste en que una hebra de ADN es fabricada por medio de un poro de 1.5 nm en un complejo proteico alfa-hemolítico. Este

cambio es grabado, de esta manera se pueden reportar secuencias largas de ADN con una tasa de más de 1000 bases por segundo, pero si se usan métodos nanotecnológicos esta tasa de secuenciación podría ser aumentada. Este tipo de técnica sería útil para identificar la predisposición de ciertos tipos de neoplasia endocrinas, el síndrome de Von Hippel, el tumor de Wilms, entre otros (Turnpeny & Ellard, 2009), (Tabla 2).

Nanotecnología y terapéutica del cáncer

La nanotecnología servirá para identificar a células cancerígenas, y por lo tanto se brindará la posibilidad de dar nuevos y más eficaces tratamientos contra este padecimiento (Yih & Wei, 2010). Es factible que a corto plazo, la nanotecnología pueda generar terapias oncológicas, por ejemplo, se han realizado investigaciones en las cuales se busca, mediante la utilización de láser, eliminar células cancerosas sin eliminar, ni dañar las células sanas (Hunt & Mehta, 2008). En éstas se ha intentado incorporar nanotubos de carbono, que son cilindros de grafito con propiedades eléctricas inusuales, que al detectar la presencia de células cancerosas y por medio del aumento de la temperatura de los mismos con la ayuda de un láser, se pueden eliminar las células cancerosas y evitar el daño a las células sanas, como se ha intentado en cáncer de riñón y pulmón, entre otros (Greco *et al.*, 2005).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2: Ejemplos de cáncer hereditario relacionados con anomalías genéticas.

Síndrome	Modo de herencia	Cromosomas afectados	Gen afectado	Función del gen	Manifestaciones Clínicas
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Autosómica dominante	11q13	MENIN	Supresor	HPT, tumores pituitarios, NET,
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A	Autosómica dominante	10q11.2	RET	Oncogén	MTC, pheocromocitomas, HPT
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B	Autosómica dominante	10q11.2	RET	Oncogén	MTC, fenotipo, pheocromocitomas
FMTC	Autosómica dominante	10q11.2	RET	Oncogén	MTC
Síndrome de Von Hippel Lindau	Autosómica dominante	3p25 - 26	VHL	Supresor	Carcinoma de células renales, tumores del cerebro, espina dorsal, ojos, adrenales, páncreas, epidídimo.
Retinoblastoma	Autosómica dominante	13q14	RB1	Supresor	Cáncer de retina
Poliposis adenomatosa familiar	Autosómica dominante	5q31	APC	Supresor	Cáncer colorectal, pólipos en el intestino
Síndrome de Li-Fraumeni	Autosómica dominante	17p13	Tp53	Supresor	Neoplasias malignas a una edad temprana.
Cáncer de mama	Autosómica dominante	13q12 - 13	BRCA2	Reparador de ADN	Cáncer de mama
Tumor de Wilms	Autosómica dominante	11p13	WT1	Supresor	Tumor renal, dolor abdominal, hematuria, fiebre, anorexia

El uso de métodos nanotecnológicos permitirá concentrar grandes cantidades de fármacos o moléculas terapéuticas alrededor de la célula tumoral. Las nanopartículas podrán ser usadas para enviar agentes farmacéuticos después de incorporarse en los epítomos de la célula tumoral, esto mediante un mecanismo conocido como *entrega de fármacos facilitada por contacto*. El contacto directo con la célula tumoral permite el intercambio facilitado debido a la monocapa lipídica presente en la nanopartícula, lo que acelera el flujo de fármacos lipídicos, por ejemplo el paclitaxel. Por lo tanto, estas nanopartículas pueden ser el método ideal para la terapia anticáncer, ya que pueden entregar los fármacos con una gran especificidad, librando así a las células sanas de la posible toxicidad (Campolongo *et al.*, 2010).

Otro novedoso tratamiento para el cáncer es el uso de los dendrímeros, partículas transportadoras que cuentan con moléculas direccionadas para asegurar la especificidad, éstos se introducen en los fármacos anticáncer y ayudan a que se introduzcan a la célula neoplásica con una mayor efectividad, con lo que se favorece el efecto del fármaco y se disminuye su toxicidad, este tipo de tratamiento será de mucha utilidad en los tumores malignos asociados con la inmunosupresión, como el sarcoma de Kaposi. (Koo *et al.*, 2005).

De la misma manera se han utilizado nanopartículas magnéticas que se encargan de la localización de células tumorales, para conseguirlo se recubren las partículas con

surfactantes que cuentan con una zona hidrófoba y una hidrófila, una vez que este tipo de partículas se han unido a las células tumorales inducen su destrucción por medio de calentamiento, que se genera por un campo magnético de baja intensidad, dicho procedimiento se ha intentado en los linfomas (Farokhzad & Lange, 2006).

Los sistemas de entrega de DNA terapéutico en células tumorales o terapia génica es otra potencial aplicación en el tratamiento con nanopartículas. Para una eficiente transfección, o introducción del DNA externo en las células tumorales, los vectores deben tener la posibilidad de condensar DNA en partículas lo suficientemente pequeñas para que sean recogidas por las células tumorales (< 200 nm). El vector debe de tener la capacidad de proteger al portador del DNA de la degradación hidrolítica y enzimática para que de esta manera pueda entregar el DNA en el núcleo a manera de transcripción. Se han utilizado vectores virales; sin embargo se han realizado esfuerzos para el desarrollo de sistemas de entrega de DNA no-virales, así tenemos, los liposomas, nanopartículas poliméricas, y los nanocristales de fármacos. Estas técnicas promisorias son alternativas más seguras y económicas para el paciente y han demostrado tener una efectividad aceptable (Wang & Thanou, 2010).

Debido a su capacidad multifuncional, las nanopartículas, dendrímeros y partículas paramagnéticas pueden contener substancias dirigidas con cargas terapéuticas para generar las concentraciones locales

óptimas de un medicamento antineoplásico determinado, esencialmente en tumoraciones de difícil acceso, como los tumores de próstata, riñón, cerebro, entre otros. Estos nanodispositivos ofrecen también la oportunidad de hacer modalidades terapéuticas nuevas y poder combinar una sustancia de estudio de imágenes con un medicamento. Es potencialmente viable que la "nanoterapia inteligente" pueda proporcionar a los investigadores clínicos la destreza para hacer el cálculo del tiempo que toma la liberación de un medicamento antineoplásico o administrar variados fármacos secuenciados a intervalos regulados de tiempo a diferentes regiones del cuerpo.

SITUACIÓN DEL USO DE MÉTODOS NANOTECNOLÓGICOS EN ONCOLOGÍA EN MÉXICO

Actualmente, México no se encuentra en un entorno de progreso en el uso de terapias anticancerígenas nanotecnológicas, pero gradualmente se ha ido introduciendo en este ámbito. Existen cerca de 200 especialistas interesados en el tema, por lo que esta rama científica va tomando más fuerza e importancia a nivel nacional. Uno de los aspectos más importantes y en los cuales se debe trabajar en México, es el ir implantando este tipo de conceptualidad en las universidades, ya que los jóvenes representan una gran oportunidad de innovación para la ciencia mexicana.

Es indispensable contar con el apoyo de las instituciones gubernamentales, para que

actúen en sinergia con las universidades e institutos de investigación científica, para generar importantes centros de investigación nanotecnológica en los que se le pueda dar a la nanomedicina la importancia y seriedad que requiere para desarrollarse por completo en México, y por qué no, en un futuro aplicar este tipo de tecnología como parte del tratamiento principal del paciente oncológico mexicano. Este tipo de investigaciones nos darían la pauta para recopilar una gran cantidad de información y seguir mejorando y ampliando los conocimientos de las aplicaciones terapéuticas de la nanomedicina en el cáncer.

CONCLUSIONES

Este tipo de avances nanotecnológicos podrían dar la pauta para recopilar una gran cantidad de información para seguir mejorando y ampliando los conocimientos de las aplicaciones de la nanotecnología y la nanomedicina en las neoplasias. Asimismo otro de los beneficios sería brindar una nueva y mejor terapéutica contra el cáncer, utilizando de manera específica nanopartículas las cuales mediante el calor generen la destrucción de células cancerosas, todo esto sin alterar la integridad de las células sanas del paciente, esto sería un gran avance en la medicina ya que eliminaría todos las complicaciones, riesgos y efectos secundarios que produce la ya mencionada quimioterapia. Con la utilización de este tipo de tecnología se revolucionará a la medicina por completo, entrando en una era nanotecnológica en la cual ambas, la medicina y la tecnología en conjunto ofrezcan

al paciente una mayor oportunidad de combatir esta devastadora enfermedad, que se ha considerado como una enfermedad incurable. La nanotecnología tiene un potencial muy grande para realizar importantes contribuciones en la prevención, detección, diagnóstico y por supuesto tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS

- Baker AD (2006). Nanotechnology and cancer prevention. *Eur. J. Cancer Suppl.* 4: 9.
- Campolongo MJ, Tan SJ, Xu J, Lu D (2010). DNA nanomedicine: Engineering DNA as a polymer for therapeutic and diagnostic applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62: 606-616.
- Cuenca AG, Jiang H, Hochwald SN, Delano M, Cance WG & Grobmyer, SR (2006). Emerging implications of nanotechnology on cancer diagnostics and therapeutics. *Cancer*, 107: 459-466.
- Farokhzad OC, Lange R (2006). Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 58: 1456-1459.
- Freitas RA (2005). What is nanomedicine? *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 1: 2-9.
- Greco RS, Prinz FB, Lane SR (2005) *Nanoscale Technology in Biological Systems*. CRC Press, United States of America.
- Hunt G, Mehta M (2008). *Nanotechnology: Risk, ethics and law*, Earthscan. United States of America.
- INEGI (2008). *Estadísticas Vitales*. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx>
- Jain KK (2005). Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chimica Acta* 358: 37-54.
- Kawasaki ES, Player A (2005). Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 1: 101-109.
- Kim KY (2007). Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 3: 103-110.
- Koo OM, Rubinstein I, Onyuksel H (2005). Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 1: 193-212.
- Lammers T (2010). Improving the efficacy of combined modality anticancer therapy using HPMA copolymer-based nanomedicine formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62: 203-230.
- Mejías Y, Cabrera N, Toledo A, Duany O (2009). La nanotecnología y sus oportunidades de aplicación en el campo científico tecnológico, *Rev. Cubana Salud Pública* 2009, 35, n.3: 0864 - 3466.
- Turnpenney P, Ellard S (2009). *Emery: Elementos de genética médica*. Elsevier, Barcelona, España.
- Vo-Dinh T, (2007). *Nanotechnology in biology and medicine: Methods, devices, and applications*, CRC Press, Florida U.S.A.
- Wang M, Thanou M (2010). Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacol. Res.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

62: 90-99.

Yih TC, Wei C (2010). Nanomedicine in cancer treatment. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 1: 191-192.