

## 6 INTRODUCCIÓN

El cáncer se puede definir como la proliferación desordenada de células en donde éstas pierden la capacidad de autocontrol en cuanto a su crecimiento y muerte. Según las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la secretaría de salud de México informaron que, en el territorio mexicano, el cáncer ocupa la tercera causa de muerte, y cada año se suman más de 128,000 casos. También se sabe que existen hasta ahora al menos 100 tipos de cáncer identificados y a la fecha no hay ningún tratamiento efectivo para eliminar esta enfermedad por completo y evitar reincidencias (Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, México., 2013). Ante esta problemática la nanomedicina ha tenido gran importancia en los últimos años ya que su objetivo principal es el desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades y entre éstas, el cáncer. La ventaja de ésta rama de la ciencia es que da lugar a estudios de interacciones a una escala nanométrica y a su vez interconecta con la escala molecular, micro y finalmente a nivel celular.

Existen diversos mecanismos para la construcción de nano-materiales y un ejemplo de esto es la elaboración de nanopartículas *core-shell* que es un tipo de sistema que consta de un “núcleo” o “cáscara” de un material y recubierto con otro tipo de material. Se sabe que éste tipo de nanopartículas confieren propiedades que incluso la toxicidad de ciertos elementos se reduce totalmente junto con aumento de dispersión, bio y cito compatibilidad, mejor conjugación con otras moléculas bioactivas y aumento de estabilidad química y térmica (Chaudhuri, R; Santanu; Paria, 2013). Para evaluar la efectividad de las nanopartículas se pueden utilizar diferentes modelos experimentales y uno de éstos son las líneas celulares.

Las líneas celulares son un cultivo de células que poseen la capacidad de multiplicarse *in vitro* de manera indefinida y generalmente proceden de un tejido canceroso. Estos se diferencian de los cultivos primarios, el cual, a diferencia de una línea celular se obtiene directamente de tejidos sanos de un organismo y se pueden cultivar en tiempos finitos. La importancia de poder utilizarlas como modelo experimental radica en la posibilidad de estudiar ciclos celulares, el control de las células tumorales y la modulación de la expresión génica, (Kaur, G., & Dufour, J. M. 2012).

## **6.1 ANTECEDENTES**

### **6.1.1 TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER**

Hoy en día existe una gran variedad de tratamientos contra el cáncer. Los más comunes son la quimioterapia, la terapia con radiación, trasplante de células madre, donación y transfusión de producto sanguíneo; y otras opciones que aún están siendo estudiadas como la terapia con marcadores específicos, inmunoterapia, terapia fotodinámica, láseres e hipertermia (Instituto Nacional del Cáncer, 2016). La biomedicina ha tenido importancia en este ámbito debido a su enfoque en encontrar algún tratamiento que sea específico y eficaz para afectar únicamente células cancerosas y no las células consideradas sanas en el organismo.

### **6.1.2 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS EN BIOMEDICINA**

El número de estudios sobre las nanopartículas en biomedicina se ha incrementado debido a que éstas tienen diferentes funcionalidades tales como sensores biomoleculares, sistema de administración de medicamentos, “imaging and tracking” y ablación foto térmica de las células, (Ramos, M.; C. Castillo, 2011).

### **6.1.3 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL AU/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

Existen diversos tipos de nanopartículas pero ciertos estudios han demostrado específicamente que el sistema *core-shell* en las nanopartículas promete tener diferentes aplicaciones relativas a cáncer (Habib et al, 2008). Este sistema les brinda propiedades físicas las cuales las vuelven un tratamiento alternativo en cuanto al cáncer se refiere. Estas partículas pueden ser posicionadas en la región o sitio específico en donde se encuentran las *células enfermas*, células cancerígenas, ya sea a través de un campo magnético externo o sencillamente guiadas por la composición de las nanopartículas (Chen et al, 2013). El presente estudio, se basó principalmente en el diseño y uso de nanopartículas *core-shell* de oro recubiertas con magnetita y magnetita recubiertas con oro que ya habían sido anteriormente sintetizadas, y probadas en *E. coli*, en tejido animal y vegetal (Garay, 2015) (Hernández, 2016). Al utilizar oro y hierro como componentes de las nanopartículas, éstos les confieren propiedades inocuas (bajo ciertas concentraciones). Siendo para el oro, en una concentración de hasta 0.1mg/kg de peso (7mg en una persona de 70 kg) y el hierro que normalmente se encuentra en el cuerpo humano de 2 a 4 gr.

#### **6.1.4 HIERRO**

El hierro es un requerimiento esencial para el funcionamiento celular ya que es un cofactor de algunas enzimas del ciclo de Krebs, y como transportador de electrones en los citocromos que participan en la respiración celular (Forrellat; Gómez; Fernández, 2000). Una de las funciones del hierro a nivel celular consiste en enzimas que llevan a cabo la síntesis de ADN, así también, en circunstancias de incremento intracelular de la concentración de hierro se evita la unión de elementos de respuesta del mismo en el ARNm donde consecuentemente se permite un incremento de almacenamiento de hierro ocasionando a su vez un desequilibrio celular. (Higdon, 2006)

Molecularmente existe una asociación entre el hierro y el cáncer, la ferritina (forma en la que se le denomina al hierro almacenado (Miale, 1985)) regula intracelularmente los niveles de hierro, al ver una depleción de este y si no se abastece de este micronutriente, se induce el ciclo celular a un estado de apoptosis (Alla, 2009) por lo que una célula cancerosa estará adquiriendo mayor cantidad de hierro tanto para el metabolismo y división celular acelerado que una célula normal.

También, existen estudios en donde éstas nanopartículas magnéticas han sido utilizadas en nanotermoterapia promoviendo un aumento de temperatura en el sistema (Gazeau, 2008) así como estudios en dónde nanocubos de magnetita han sido utilizados para tratamientos de hipertermia en células cancerosas (Guardia, 2012).

### **6.1.5 ORO**

En cuanto al oro, se sabe que el oro puede estar en el organismo en una concentración de hasta 0.1 mg/kg de peso (7mg en una persona de 70 kg). Se elimina de la sangre y bilis en una semana y del plasma en tres semanas aproximadamente (Melo & Cuamatzi, 2007). No es un componente tóxico, aunque como todo, en concentraciones altas (mayores a 0.1 mg/kg de peso) pueden observarse reacciones adversas a nivel celular como disminución de macrófagos y linfocitos T tal como es descrito por Cañas & et al (1997) en la Revista Peruana de Reumatología.

Por su parte, hay estudios en dónde exponen las nanopartículas de oro como agentes prometedores para terapias contra el cáncer ya que están siendo investigadas como acarreadores de drogas, agentes fototermales de contraste y radiosensibilizadores (Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM, 2012)

### **6.1.6 LÍNEAS CELULARES**

Las líneas celulares se definen como un cultivo celular que tiene alta capacidad de multiplicarse *in vitro*. Las líneas celulares pueden ser originadas de células tumorigénicas o de tejido normal. Las líneas celulares inmortales se denominan transformadas y generalmente poseen inestabilidad genética, su multiplicación no se inhibe por alta densidad celular favorecida por contacto celular (Pan American Health Organization, 2010). Éstas líneas celulares sirven para realizar diferentes tipos de ensayos, entre ellos el ensayo de clonogenicidad que se emplea para medir la sensibilidad celular ante un agente citotóxico y que consiste en determinar en qué proporción disminuye la capacidad clonogénica de una población celular después de una exposición a dicho agente (Balart, 2002). En ésta

investigación se ocuparon tres líneas celulares dos de origen tumorigénico y un cultivo celular proveniente de tejido normal para realizar ensayos de clonogenicidad.

Como antecedente a este estudio, se cuenta con otro en dónde se evaluó la citotoxicidad de las nanopartículas de magnetita en la línea celular SiHa perteneciente a tejido de cérvix, en donde se concluye que las nanopartículas de magnetita por si solas no muestran toxicidad hasta una concentración de 80µg/ml (Angulo, 2013). Se tomó éste estudio como referencia para realizar la evaluación de las muestras de nanopartículas *core-shell* con las que se contaban.

#### **6.1.7 RADIACIÓN INFRARROJA**

En las terapias para combatir el cáncer se ha utilizado la fototerapia térmica en donde el objetivo es causar hipertermia en el sistema por lo que a su vez a las células les produce shock térmico y mueren (Kennedy et al., 2011). Para fines de éste estudio se propone la radiación infrarroja para causar el mismo efecto en las células antes mencionadas, pero utilizando las nanopartículas *core-shell* como medio de absorción y emisión de calor.

Otra ventaja de la radiación infrarroja su poder de penetración, en siendo hasta de 1 cm. Es uno de los agentes físicos más utilizados en la fisioterapia y constituye un medio fácil de aplicación (Infomed, 2016).