



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER MEDIANTE SERS**

Autor: Alfonso Gómez del Val

Tutor: María Paz Sevilla Sierra

Convocatoria: Julio

## Índice

1- Resumen-----	pág. 3
2- Introducción y antecedentes -----	pág. 3
3- Objetivos -----	pág. 9
4- Metodología-----	pág. 10
5- Resultados y discusión -----	pág. 10
6- Conclusiones-----	pág. 16
7- Bibliografía -----	pág. 17

## 1-Resumen

La espectroscopía SERS (Surface Enhanced Raman Scattering o Surface Enhancement Raman Spectroscopy) es una técnica que expande su campo de aplicaciones desde el análisis químico-bioquímico hasta la caracterización de nanoestructuras pasando por las aplicaciones biomédicas. Esto es debido a la combinación de especificidad y alta resolución espacial.

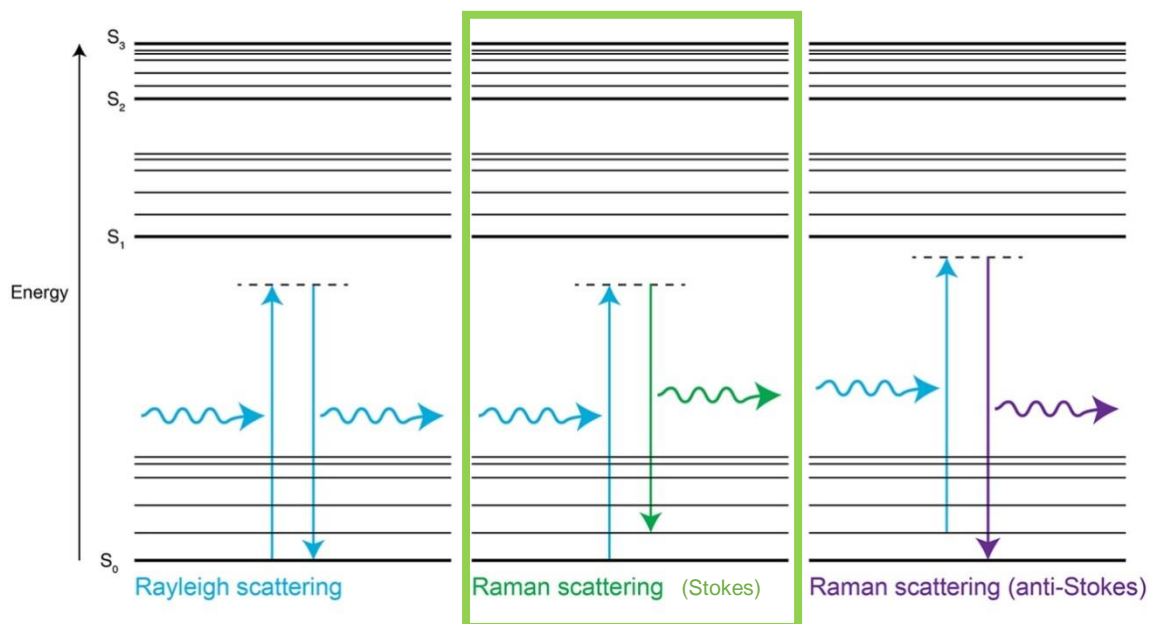
En las terapias dirigidas es donde, en la actualidad, se centra la mayor creación de fármacos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer y constituyen la piedra angular de la medicina de precisión, una forma de medicina que usa información de los genes y proteínas de una persona para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad. La SERS entra dentro de este tipo de terapias que, gracias a sus propiedades fisicoquímicas, permite una detección específica de la diana cancerígena y permite dirigir y liberar el fármaco en la zona adecuada.

En este trabajo, se resumen las bases y mecanismos de la espectroscopía SERS, soportes y factores determinantes y su aplicación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, concretamente en el cáncer de mama.

## 2- Introducción y antecedentes

La espectroscopía comprende aquellos métodos con los que se pretende la extracción de información a partir de la interacción de la luz con la materia, en un proceso que puede consistir en absorción o emisión de radiación a ciertas longitudes de onda. Para una molécula dada, este proceso lleva asociado un cambio en los niveles cuánticos de energía. La relación entre la longitud de onda y los correspondientes niveles de la transición energética aporta una información característica y propia de la molécula.

Un tipo de espectroscopía es la Raman, que consiste en un proceso de colisión inelástico entre un fotón y un material o moléculas en diferentes estados de agregación. Cuando un haz luminoso de frecuencia  $\nu_0$ , incide sobre un sistema que contiene enlaces químicos capaces de vibrar con frecuencia  $\nu_s$ , tiene lugar una absorción de energía por parte del sistema pasando a un nivel electrónico superior virtual. El retorno al estado electrónico fundamental puede implicar un cambio en el nivel vibracional, emitiéndose una radiación inelástica (dispersión o *scattering*) de energía diferente a la original conocida como radiación Raman. La pérdida de energía de los fotones incidentes da lugar a un espectro vibracional único para cada molécula.



**Figura 1:** Representación de la base de la espectroscopía Raman.

Esta técnica presenta dos inconvenientes, el primero relacionado con su baja sección eficaz por la baja probabilidad de *scattering* de un fotón. El segundo proviene de la luminiscencia emitida por los sistemas, tanto de forma intrínseca como por parte de las impurezas que estos pudieran presentar, que al ser de mayor intensidad, enmascara las señales Raman. El cambio en las propiedades ópticas de partículas nanométricas fue predicho por Faraday en 1857 (M. Faraday, Phil. Trans. Roy. Soc. London A147, 14; 1857). Existen ciertos metales nanoestructurados en los que se produce un acoplamiento entre los fotones que inciden sobre las nanopartículas y las oscilaciones colectivas de los electrones de conducción del metal o plasmones superficiales, de forma que el campo electromagnético efectivo al que se ve sometida una molécula situada en sus proximidades es mucho mayor que en ausencia del metal. Además, los fotones emitidos por la molécula son también amplificados por la superficie. Los materiales plasmónicos que dan lugar al fenómeno SERS son mayoritariamente metales nobles como el oro, la plata y el cobre.

Surge entonces la espectroscopía SERS (Surface Enhanced Raman Scattering). El efecto SERS es la gran intensificación de la emisión Raman procedente de una molécula cuando esta se encuentra sobre la superficie de un área metálica de naturaleza plasmónica. Esta intensificación se debe a la fuerte absorción luminosa de estos materiales y a la consiguiente localización de plasmones superficiales localizados en nanoestructuras metálicas. Los

materiales plasmónicos que dan lugar al fenómeno SERS son mayoritariamente materiales formados por metales nobles o acuíables, como el oro, la plata y el cobre, que presentan una distribución nanoestructurada (1).

Las principales características de este fenómeno son el aumento de sección eficaz Raman y la considerable atenuación de la fluorescencia en ausencia de espaciadores moleculares.

Para explicar la espectroscopía SERS se han propuesto un gran número de mecanismos y múltiples variantes de cada uno de ellos. Actualmente, se considera la existencia de dos contribuciones principales: *el mecanismo de intensificación electromagnético* (MEM) y *el mecanismo químico o de transferencia de carga* (MTC). Sin embargo, no existe un acuerdo definitivo acerca de la contribución de cada uno de ellos en el factor de intensificación total.

#### *i) Mecanismo de intensificación electromagnético*

Este mecanismo considera que la alta absorción y dispersión de la luz que tiene lugar en nanopartículas metálicas es el desencadenante que da lugar al SERS. Es necesario un tamaño y geometría específicos. Los sistemas SERS activos deben poseer una estructura dentro del intervalo dimensional 5-10 nm. El límite superior es determinado por la longitud de onda de incidencia, ya que en partículas con un tamaño del orden de la longitud de onda o mayor, se excitan progresivamente multipolos de orden mayor que, contrariamente al modo bipolar, no son eficaces para la intensificación del efecto SERS. Por otro lado, cuando las nanoestructuras son demasiado pequeñas, la conductividad efectiva del metal disminuye y no se pueden tratar como objetos cuánticos y tampoco tiene lugar una amplificación. Cuando la forma de la nanopartícula difiere de la esfera, la intensificación SERS ya no es uniforme sobre la superficie y aparecen puntos de amplificación máxima (*hot spots*). Evidencias experimentales y teóricas han mostrado que las intensificaciones SERS mayores no se obtienen por nanopartículas esféricas aisladas, sino por agregados y estructuras fractales con gran cantidad de *hot spots*.

#### *ii) Mecanismo de transferencia de carga*

Este modelo es también referido como mecanismo químico e implica la adsorción de una molécula sobre la superficie metálica responsable de la localización de la resonancia de

plasmones superficiales. El mecanismo de transferencia de carga puede ser considerado un caso especial de resonancia Raman en el que se produce la transferencia de un electrón desde el nivel de Fermi del metal hasta un orbital molecular libre del adsorbato o viceversa. La transferencia de carga puede ocurrir desde el orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) del adsorbato hasta el nivel de Fermi del metal o desde este al LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía) de la molécula adsorbida, por lo que existen dos posibilidades dependiendo del sistema. Normalmente, la transferencia de carga tiene lugar desde el metal a la molécula adsorbida. Las evidencias experimentales de este tipo de excitación particular han sido obtenidas con medidas electroquímicas (2).

### *Soportes para espectroscopía SERS más comunes*

- Películas de nanopartículas metálicas aisladas: se preparan por sublimación y deposición del metal en vacío.
- Electrodos metálicos rugosos: se somete el electrodo a ciclos de oxidación-reducción en una celda electrolítica que contiene una disolución de los iones metálicos.
- Coloides metálicos: suelen ser nanopartículas de los metales Au, Ag y Cu en suspensión acuosa.

### *Factores experimentales que influyen en la intensificación de los espectros SERS*

- Adsorbato (molécula adsorbida): el acercamiento de la molécula a la superficie metálica implica dos procesos, difusión hacia la superficie y adsorción sobre ésta, esto puede tener lugar mediante un mecanismo de fisisorción o de quimisorción. Para que se produzca la adsorción es necesario que el adsorbato tenga un centro capaz de interactuar con la superficie metálica, como puede ser: una nube electrónica de un sistema conjugado, pares de electrones libres (sobre todo de heteroátomos ligados a anillos aromáticos), un grupo funcional cargado positiva o negativamente o átomos capaces de formar complejos organometálicos con oro o plata, como el átomo de azufre. Debido a que la superficie de las

nanopartículas presenta una carga negativa, una molécula cargada positivamente presenta mayores posibilidades de adsorción.

— Naturaleza del metal: las propiedades optoelectrónicas del metal determinan su capacidad para intensificar los espectros SERS. Los más utilizados son oro, plata y cobre. En cuanto a la morfología de la superficie metálica se necesita rugosidad para conseguir puntos de amplificación máxima (*hot spots*), lo que hace necesario una posterior modificación de las nanopartículas metálicas aisladas para hacerlas activas. Esta activación consiste normalmente en su agregación.

— Características químicas de las superficies metálicas: la presencia de sustancias químicas en las proximidades de la superficie de las nanopartículas, que proceden de restos de los reactivos empleados en la preparación de las nanopartículas o de productos de descomposición de estos reactivos, se manifiesta con la aparición de bandas en los espectros SERS que pueden dificultar su análisis. Sin embargo, esta presencia es necesaria para asegurar la estabilidad de las nanopartículas en suspensión.

— Valor del pH del medio: influye en los espectros SERS de tal manera que puede producirse una ionización del adsorbato que experimenta así un cambio estructural y, por lo tanto, puede interactuar de manera distinta con el metal. Además, cuando los espectros se registran en medio alcalino, la elevada concentración de iones hidroxilo en las proximidades de la superficie metálica hace que las moléculas de adsorbato se vean desplazadas por dichos iones, alejándose del metal. Esto puede originar una pérdida de intensidad global de en los espectros SERS.

— Concentración del adsorbato: la existencia de centros de interacción con diferente afinidad respecto a un mismo adsorbato sobre la superficie del metal, hace que la concentración de adsorbato sea una variable muy significativa en el perfil de los espectros SERS. A baja concentración se ocuparán los centros de unión más activos respecto a un mismo adsorbato, mientras que a mayor concentración comenzarán a ocuparse otros centros menos afines.

— Efecto de especies químicas interferentes: la presencia de impurezas, contaminantes, puede competir con el adsorbato en la adsorción sobre el sustrato metálico modificando sus espectros SERS.

— Longitud de onda de excitación: determina el perfil de los espectros y la intensificación SERS global. La dependencia del perfil espectral SERS a la longitud de onda de excitación se debe al posible efecto resonante del adsorbato y del metal, así como al hecho de que una misma molécula puede adsorberse de diferentes maneras sobre una superficie metálica. Es posible que cada una de estas formas presente condiciones de resonancia Raman a distintas longitudes de onda.

### *El cáncer: definición*

Cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas entre sí. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan por otros tejidos(3).

Esta enfermedad puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren y células nuevas las remplazan. Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se vuelven más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

Muchos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos.

Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original.

### *Cáncer de mama*

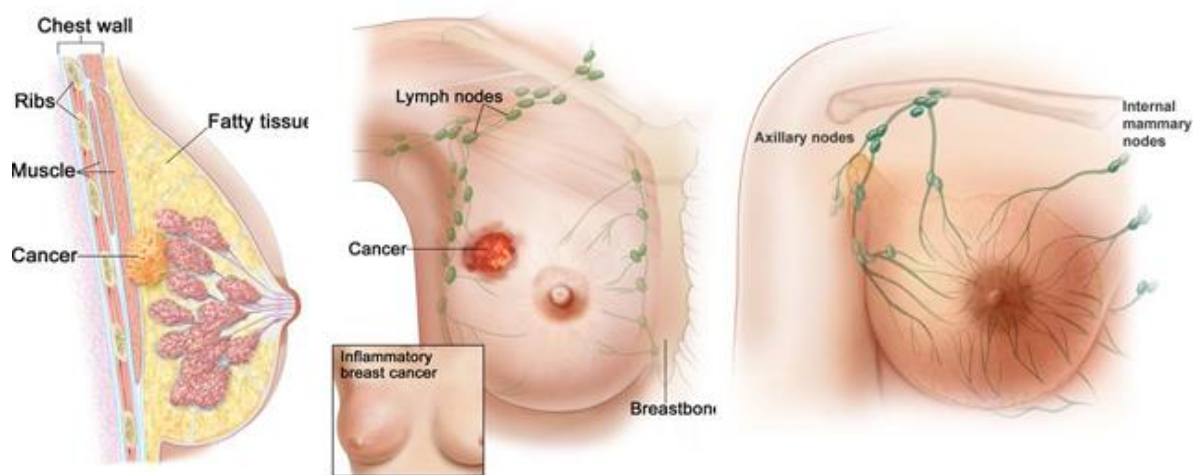
El cáncer de mama es el cáncer extracutáneo más frecuente en las mujeres estadounidenses y probablemente en todos los países desarrollados; se calcula que, en 2018, se presentarán 63.960 casos de enfermedad *in situ* y 266.120 casos nuevos de enfermedad invasiva. Menos



de una de cada seis mujeres con diagnóstico de cáncer de mama muere por esta enfermedad. En comparación, se calcula que cerca de 70.500 mujeres estadounidenses morirán por cáncer de pulmón en 2018. Los hombres representan el 1 % de los casos de cáncer de mama y de las muertes por esta causa.

El cáncer de mama (o cáncer de seno) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer de forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo (4).

Los cánceres de mama pueden originarse en diferentes partes del seno. La mayoría de estos cánceres comienza en los conductos (Figura 1) que llevan la leche hacia el pezón (cánceres ductales) y algunos se originan en las glándulas que producen leche (cánceres lobulillares); (5).



**Figura 2:** imagen esquemática del cáncer de mama

### **3-Objetivos**

Los objetivos de este trabajo son la realización de un estudio descriptivo de espectroscopía SERS (Surface Enhanced Raman Scattering) y su aplicación terapéutica en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, más específicamente en el cáncer de mama.

### **4- Metodología**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de estudios publicados en plataformas como *PubMed* y *Web Of Science*, usando palabras clave como: “SERS”, “SERS diagnosis and therapy”, “SERS breast cancer”. También se ha recurrido a la revisión de algunos capítulos de una tesis doctoral sobre caracterización de fármacos sobre nanopartículas metálicas leída en la Facultad de Farmacia de la UCM, y de artículos del monográfico editado por el Comité de Espectroscopía de la Sociedad Española de Óptica sobre "*Plasmónica: Detección sobre nanopartículas metálicas*". La finalidad es aportar una visión generalizada sobre la base de la espectroscopía SERS (Surface Enhanced Raman Scattering), dirigiendo dicha visión a su aplicación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Concretamente, este trabajo se ha centrado en el cáncer de mama debido a que se han publicado mayor número de artículos sobre este tema y, por tanto, se han encontrado más publicaciones e información.

### **5-Resultados y discusión**

#### *Diagnóstico*

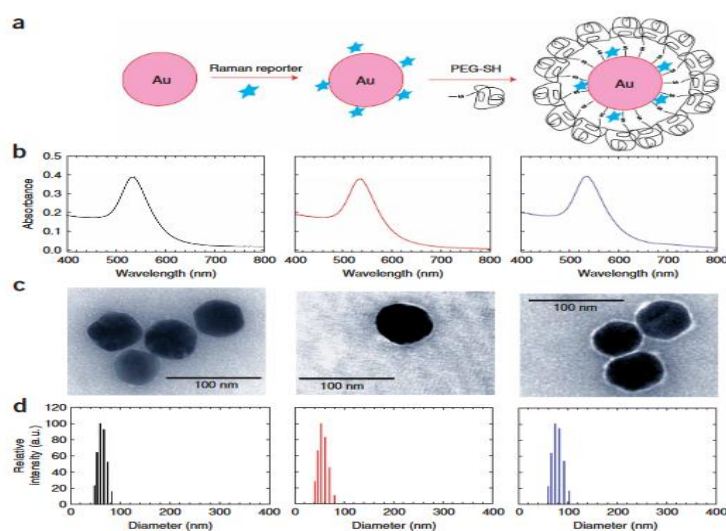
El cáncer de mama puede ser ER+ (receptor de estrógenos positivo), PR+ (receptor de progestágenos +), HER-2+ o carcinomas de mama triple negativos. HER-2 es codificado por el protooncogén ErbB2, y es un miembro de la familia de receptores tirosina kinasa del factor de crecimiento epidérmico, está involucrado en la regulación de la señalización celular en el crecimiento y desarrollo celular. En el 10-20% del cáncer de mama HER-2 es usado como biomarcador crítico en diagnóstico y terapia con Trastuzumab.

Recientemente, técnicas diagnósticas menos rutinarias como son la electroquímica, la fluorescencia y la SERS, junto con las convencionales de inmunohistoquímica han sido propuestas para la detección de HER-2 en solución con células y tejidos de biopsias (6).

Estos estudios SERS se realizaron con anticuerpos anti-HER-2 primario de ratón y suero antiratón-HER-2 secundario de cabra en coloide metálico de oro (nanoestrellas de oro) debido a su alta actividad plasmónica en células de cáncer de mama.

La estabilidad hidrofílica del coloide metálico se alcanza con una mezcla de moléculas que emiten señal Raman (con un grupo COOH en el terminal), conjugadas con espaciadores etilen-glicol. Ambas moléculas, el grupo COOH conjugado en el terminal del emisor Raman y el elongador etilenglicol son activadas por unión covalente con aminos primarias (residuos de lisina) del anticuerpo marcado Alexa-647.

Después de quitar la parafina y recuperar el antígeno enzimático, la sección de tejido mamario es primero incubada con un anti-HER-2 no marcado. Posteriormente, se lava la platina para remover o tirar los anticuerpos primarios que no se han unido. Finalmente, los anticuerpos secundarios marcados Alexa-647 unidos a las nanopartículas de oro son añadidos para localizar los HER-2 en la sección del tejido. Esto permite preparar una zona en la que se seleccionan áreas más pequeñas de mapeo SERS, ya que tras la excitación resonante por luz las nanoestrellas demuestran unos campos eléctricos localizados muy elevados, que conducen a una fuerte ampliación de las señales Raman procedentes de las moléculas adsorbidas en su superficie.



**Figura 3.** Diseño, preparación y propiedades de las nanopartículas de oro pegiladas para la búsqueda y detección espectroscópica *in vivo* del tumor. (a) Preparación y estructura esquemática del coloide de oro original, una partícula diseñada con un marcador Raman, y una partícula estabilizada con una capa de tiol-poli-etilenglicol. (b) Absorción óptica. (c) Microscopía electrónica de transmisión. (d) *Dynamic light scattering size data*

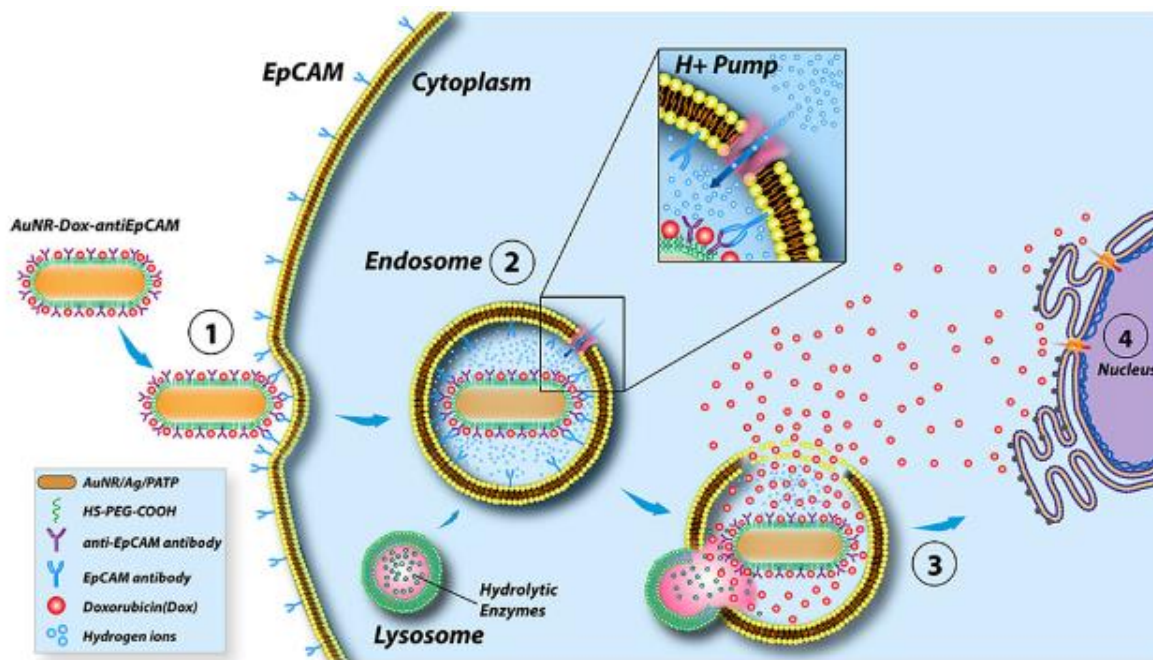
La autofluorescencia es uno de los mayores inconvenientes en la microscopía fluorescente, esta puede ser minimizada en el SERS por un láser con longitud de onda del rojo al infrarrojo cercano y fácilmente separada desde los estrechos picos Raman vía *data processing*.

La misma muestra de tejido puede ser investigada múltiples veces tras un largo almacenamiento ya que el fotoblanqueamiento no supone un riesgo crítico.

Debido a la pequeña anchura de línea de la banda vibracional Raman es posible la imagen multicolor de varios biomarcadores de diagnóstico. Esto es importante para el análisis de células tumorales normales, porque una de las razones del desarrollo recurrente de carcinomas en mama es la diseminación de células tumorales a distintos órganos, preferentemente médula ósea, que suele ocurrir normalmente antes de la cirugía. Tanto las células tumorales diseminadas en médula como las células tumorales circulatorias en sangre son sugeridas como potenciales marcadores sustitutos de una enfermedad residual, precursores de la enfermedad metastásica y su significado como pronóstico independiente ha sido demostrado. Estas células son altamente heterogéneas y su caracterización es importante no solo para confirmar su origen maligno sino también para seguir los cambios fenotípicos con progresión tumoral y para identificar diagnóstica y terapéuticamente las dianas relevantes, las cuales ayudarán a seleccionar los pacientes de cáncer para una terapia individual. En esta consideración tanto HER-2 como ER/PR fueron expuestos para ser diferentemente expresados entre el tumor primario y la correspondiente metástasis y/o células individualizadas en sangre y médula ósea.

### *Tratamiento*

Respecto al tratamiento, se basa en el diagnóstico con objetivo de liberar el fármaco en lugar adecuado. El fármaco conjugado con la nanopartícula metálica y el anticuerpo, interacciona con las células tumorales una vez llega a estas uniéndose al receptor y pasando al interior a través de endocitosis, formándose pequeños endosomas. El mecanismo de liberación del fármaco requiere una activación lisosomal, en la cual mediante enzimas se rompe la unión del fármaco a la nanopartícula a la vez que se abren los canales de hidrógeno reduciéndose el pH y acidificándose el medio. De esta forma el fármaco sale al citoplasma y entra en el núcleo a través de los poros nucleares y ejerce su acción (Figura 2). Este estudio fue realizado con doxorubicina (antraciclina), usada en la fase metastásica del cáncer, que actúa como inhibidor de la topoisomerasa II y presenta cierta cardiotoxicidad (7).



**Figura 4:** Diagrama esquemático del proceso de internalización de las nanopartículas conjugadas (1), seguido de la formación de endosomas (2), el mecanismo de liberación del fármaco (3) y, finalmente, la entrada del fármaco en el núcleo a través de los poros nucleares causando daño en el ADN (4). Nima ZA, Alwbari AM, Dantuluri V, Hamzah RN, Sra N, Motwani P, et al. Targeting nano drug delivery to cancer cells using tunable, multi-layer, silver-decorated gold nanorods. J Appl Toxicol. diciembre de 2017;37(12):1370-8.

Otro ejemplo de ello es el experimento llevado a cabo con el fármaco Mitoxantrona (8), agente antineoplásico que impide la proliferación de células tumorales malignas. Se une al ADN nuclear de forma irreversible, aunque no de forma específica, seguido de la interrupción de la replicación del DNA y RNA, atacando por igual a células proliferantes y no proliferantes. También se une a la topoisomerasa II, provocando la rotura de la hebra del ADN e inhibiendo la reparación del ADN. Sin embargo, es menos cardiotoxico que la doxorubicina. Es muy usado en cáncer de mama metastásico, leucemia mieloide aguda y linfoma no hodgkiniano. Estas propiedades en adición a la emisión en la región del infrarrojo cercano para la aplicación en imagen conforman las bases de elección de la mitoxantrona como fármaco en este estudio. En este caso el experimento SERS es realizado con coloide metálico compuesto de nanobarras de oro cubiertas de amino-PEG con el fármaco adherido. La modificación de las nanobarras de oro con amino-PEG ofrece biocompatibilidad sin afectar sus propiedades ópticas. Con el objetivo de lograr especificidad frente al tumor, se

conjugó con un marcador específico de forma que diferenciase entre células tumorales y no afectadas. La eficacia terapéutica del sistema es rastreada usando fluorescencia y SERS. Además, las nanobarras de oro, cuando son irradiadas con un láser de longitud de onda específica, pueden absorber la luz y convertirla en calor por interacciones electrón-electrón o electrón-fotón, ya que poseen una fuerte dispersión y absorción en el infrarrojo cercano permitiéndolas penetrar en el tejido biológico. De esta forma la liberación del fármaco en las células es controlada por los efectos fototérmicos y monitorizada a través de la imagen de fluorescencia y SERS.

### 5.1 Comparación con el diagnóstico clásico: mamografía

La mamografía es una exploración diagnóstica de imagen por rayos X de la glándula mamaria, cuyo objetivo es detectar tumores antes de que puedan ser palpables y se manifiesten clínicamente. Por lo general, las mamografías de detección requieren dos o más radiografías o imágenes de cada seno (9). Algunos de los inconvenientes de este tipo de diagnóstico son:

— Falsos negativos: un resultado negativo significa que no hay presente una anomalía. Los resultados falsos negativos tienen lugar cuando las mamografías parecen normales aun cuando el cáncer de mama está presente. Una causa es la alta densidad del seno, el tejido adiposo aparece de color oscuro en una mamografía, mientras que el tejido fibroglandular aparece como zonas blancas. Ya que el tejido fibroglandular y los tumores tienen una densidad semejante, puede ser más difícil detectar los tumores en mujeres con senos más densos. En general las mamografías de detección fallan en un 20 % de los casos. Así, estos errores pueden conducir a un retraso en el tratamiento y a un sentido falso de seguridad en las mujeres afectadas.

— Falsos positivos: ocurren cuando los radiólogos observan una anomalía en una radiografía, pero en realidad no hay cáncer presente. Todas las mamografías anormales deberán seguirse con pruebas adicionales (mamografía de diagnóstico, ecografía o biopsia) para determinar si hay cáncer. Las pruebas adicionales que se requieren para descartar la presencia de cáncer pueden ser también costosas, requerir tiempo y causar molestias físicas. Los resultados falsos

positivos pueden conducir a ansiedad y otras formas de angustia psicológica en las mujeres afectadas.

— Exposición a radiación: el riesgo de algún daño por la exposición a esta radiación es muy leve ya que requieren dosis muy pequeñas de radiación, pero hacerse radiografías repetidas veces podría causar cáncer. Aunque los posibles beneficios de la mamografía casi siempre superan el daño posible de la exposición a la radiación, las mujeres deberán consultar con su proveedor de cuidados para la salud acerca de la necesidad de cada radiografía. Además deberán informar al profesional médico o al tecnólogo de rayos X si existe la posibilidad de que esté embarazada, porque la radiación puede dañar al feto en crecimiento (7).

## 5.2 Comparación con el diagnóstico de imagen por fluorescencia

La espectroscopía de fluorescencia es, hoy en día, una técnica utilizada en bioquímica y biología molecular cada vez con más frecuencia. En fluorescencia se emplea una luz incidente cuya longitud de onda excita el llamado fluoróforo, que emite luz (fluorescencia) en otra longitud de onda mayor (10). Esta técnica presenta alta resolución espacial y temporal *ex vivo* y buena base química para el desarrollo de sondas. Sin embargo presenta mala resolución *in vivo*, consecuencia de la limitada penetración de la radiación luminosa, lo que hace una difícil extrapolación a estudios con humanos dado el mayor espesor de los órganos y tejidos. Por cada centímetro de tejido, la señal se reduce en un orden de magnitud; además esta atenuación y la dispersión asociada no son constantes y uniformes, ya que dependen de las características ópticas de cada tejido. Esta limitación impone serias dificultades al proceso matemático de reconstrucción en estudios termográficos, razón por la cual, hasta el presente, la mayoría de estos sistemas generan imágenes de proyección plana, lo que a su vez limita la capacidad cuantitativa de los estudios.

El diagnóstico de imagen mediante SERS presenta dos ventajas sobre la fluorescencia. la multiplexación de la señal y la fotoestabilidad. Además, se ha observado en numerosos estudios que las células vivas poseen una afinidad natural por las nanopartículas metálicas.

### 5.3 Comparación con el tratamiento de quimioterapia

El tratamiento mediante SERS se encuentra dentro de lo que se conoce como terapia dirigida contra el cáncer. Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas (blancos moleculares) que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer (11). Las terapias dirigidas difieren de la quimioterapia en varias formas:

- Actúan en blancos moleculares específicos que están asociados con el cáncer, mientras que la mayoría de las quimioterapias regulares actúan en todas las células que se dividen con rapidez, normales y cancerosas.
- Se eligen o diseñan deliberadamente para que actúen en sus blancos, mientras que muchas quimioterapias regulares se identificaron porque destruyen diferentes tipos de células.
- Son con frecuencia citostáticas (bloquean la proliferación de las células tumorales), mientras que las sustancias ordinarias de quimioterapia son citotóxicas (destruyen células tumorales).

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen de la persona, de los fármacos empleados y del programa y la dosis utilizados. Dichos efectos pueden incluir fatiga, riesgo de infección, náuseas y vómitos, caída de cabello, pérdida del apetito y diarrea, aparte de que puede generarse resistencia a la quimioterapia.(12).

## **6- Conclusiones**

El método SERS ha llegado a ser una técnica de espectroscopía vibracional sólida en las últimas décadas y el número de sus aplicaciones en los estudios médicos está aumentando rápidamente. El SERS difiere bastante de otros métodos espectroscópicos usados en aplicaciones médicas, como la fluorescencia, y presenta mayores ventajas y facilidades que la mamografía; que constituye la vía de diagnóstico clásica del cáncer de mama. Además, la posibilidad de buscar un marcador determinado en una enfermedad y proporcionar el medicamento específico en la zona afectada, podría ayudar a unir el medicamento adecuado



con el paciente adecuado, es decir, llegar a una terapia individualizada; la cual beneficiaría a los pacientes puesto que permitiría un mayor control, diagnóstico y tratamiento de los mismos; y a las empresas farmacéuticas les proporcionaría un beneficio económico al fabricar tratamiento específico.

## 7- Bibliografía

1. Plasmónica: detección sobre nanoestructuras metálicas. Editora: Paz Sevilla Sierra. ISBN: 978-84-693-2183-6. Capítulo 7: Espectroscopía Raman intensificada por superficies nanoestructuradas de naturaleza plasmónica (SERS) S.Sanchez-Cortes<sup>1</sup> y L.Guerrini<sup>2</sup>.
2. Hernández González, Margarita (2016): Caracterización de fármacos (emodina, ketorolaco, indometacina y piroxicam) sobre nanopartículas metálicas mediante espectroscopía molecular (SERS y MEF). Tesis Doctoral Universidad Complutense de Madrid, pp 63-76.
3. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. National Cancer Institute. [citado 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
4. Cáncer de mama [Internet]. National Cancer Institute. [citado 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>
5. ¿Qué es el cáncer de seno? [Internet]. [citado 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
6. Wang X-P, Zhang Y, König M, Papadopoulou E, Walkenfort B, Kasimir-Bauer S, et al. iSERS microscopy guided by wide field immunofluorescence: analysis of HER2 expression on normal and breast cancer FFPE tissue sections. *Analyst*. 2016;141(17):5113-9
7. Nima ZA, Alwbari AM, Dantuluri V, Hamzah RN, Sra N, Motwani P, et al. Targeting nano drug delivery to cancer cells using tunable, multi-layer, silver-decorated gold nanorods. *J Appl Toxicol*. diciembre de 2017;37(12):1370-8.
8. Nair RV, Santhakumar H, Jayasree RS. Gold nanorods decorated with a cancer drug for multimodal imaging and therapy. *Faraday Discuss*. 2018;207:423-35.
9. Mamografías [Internet]. National Cancer Institute. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-mamografias>
10. 6876imgmol.pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.colvema.org/pdf/6876imgmol.pdf>

11. Terapias dirigidas contra el cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
12. Cancer.Net | Oncologist-approved cancer information from the American Society of Clinical Oncology [Internet]. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es>