



Diagnóstico y tratamiento del cáncer mediante SERS

Autor: Alfonso Gómez del Val

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

La espectroscopía SERS (Surface Enhanced Raman Spectroscopy) se basa en 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 (oro, plata y cobre).

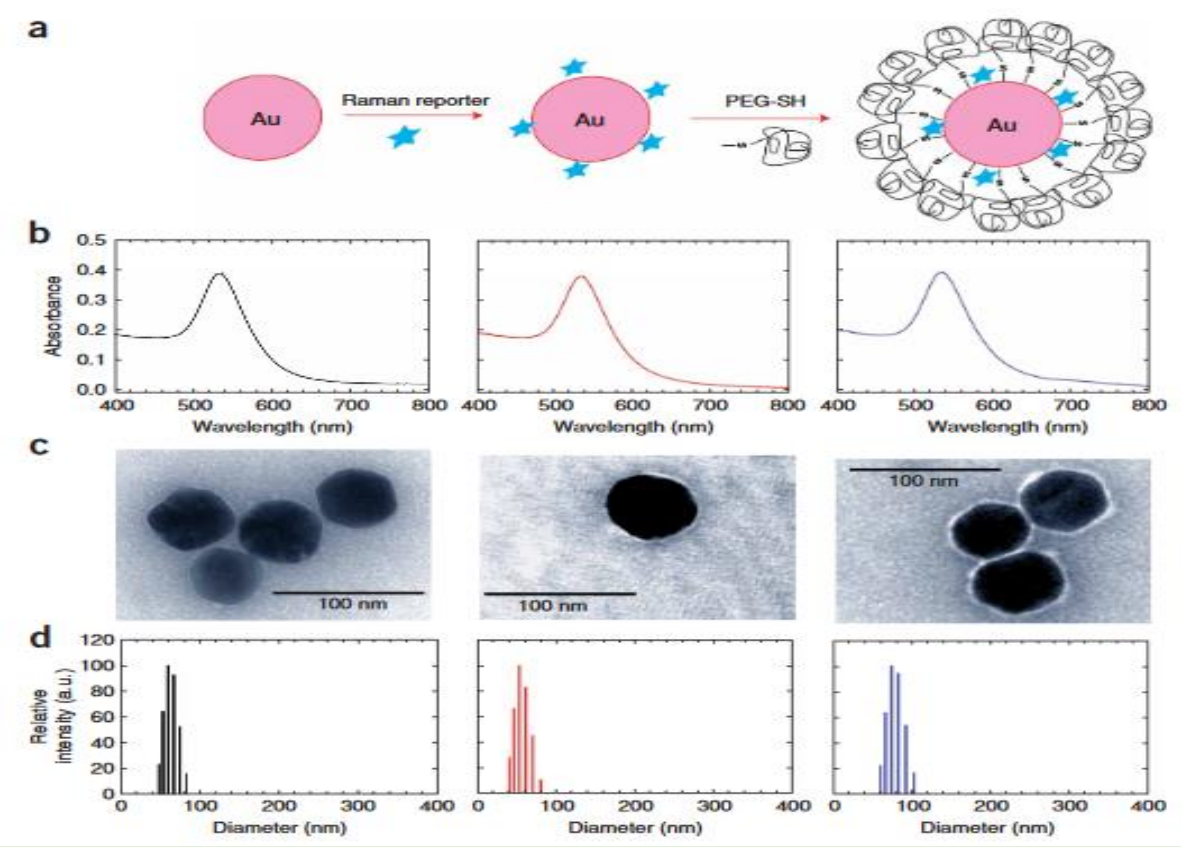


Figura 2: Diseño, preparación y propiedades de las nanopartículas de oro pegiladas para la búsqueda y detección espectroscópica *in vivo* del tumor. (a) Preparación y estructura esquemática del coloide de oro original, una partícula diseñada con un marcador Raman, y una partícula estabilizada con una capa de tiol-poli(etilenglicol). (b) Absorción óptica. (c) Microscopía electrónica de transmisión. (d) *Dynamic light scattering* size data.

Factores que influyen en la intensificación de los espectros SERS:

- Adsorbato
- Naturaleza del metal
- Características químicas de la superficie
- Valor PH medio
- Efecto de especies químicas interferentes
- Longitud de onda de excitación

Soportes más comunes:

- Películas de nanopartículas metálicas aisladas
- Electrodos metálicos rugosos
- Coloides metálicos

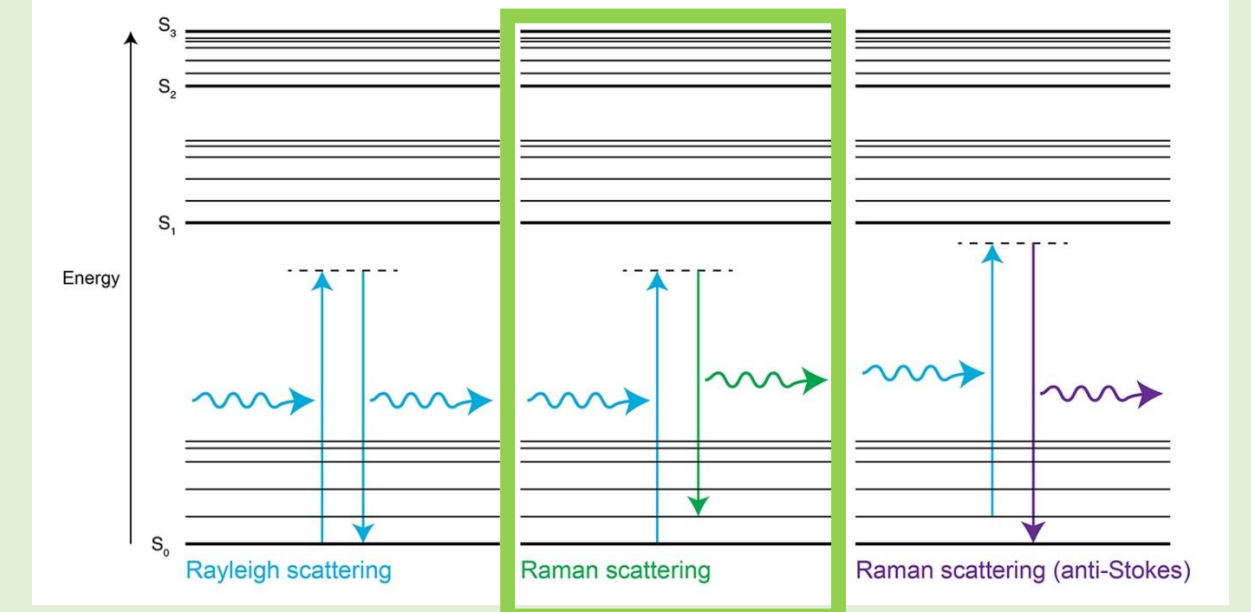


Figura 1: Representación de la base de la espectroscopía Raman



Cáncer de mama: se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer de forma descontrolada. Puede ser ER+, PR+, HER-2+ ó carcinomas de mama triple negativo. En el 10-20% del cáncer de mama HER-2 es utilizado como biomarcador crítico en diagnóstico y terapia.

Objetivos: 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.

Metodología: 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" y 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".

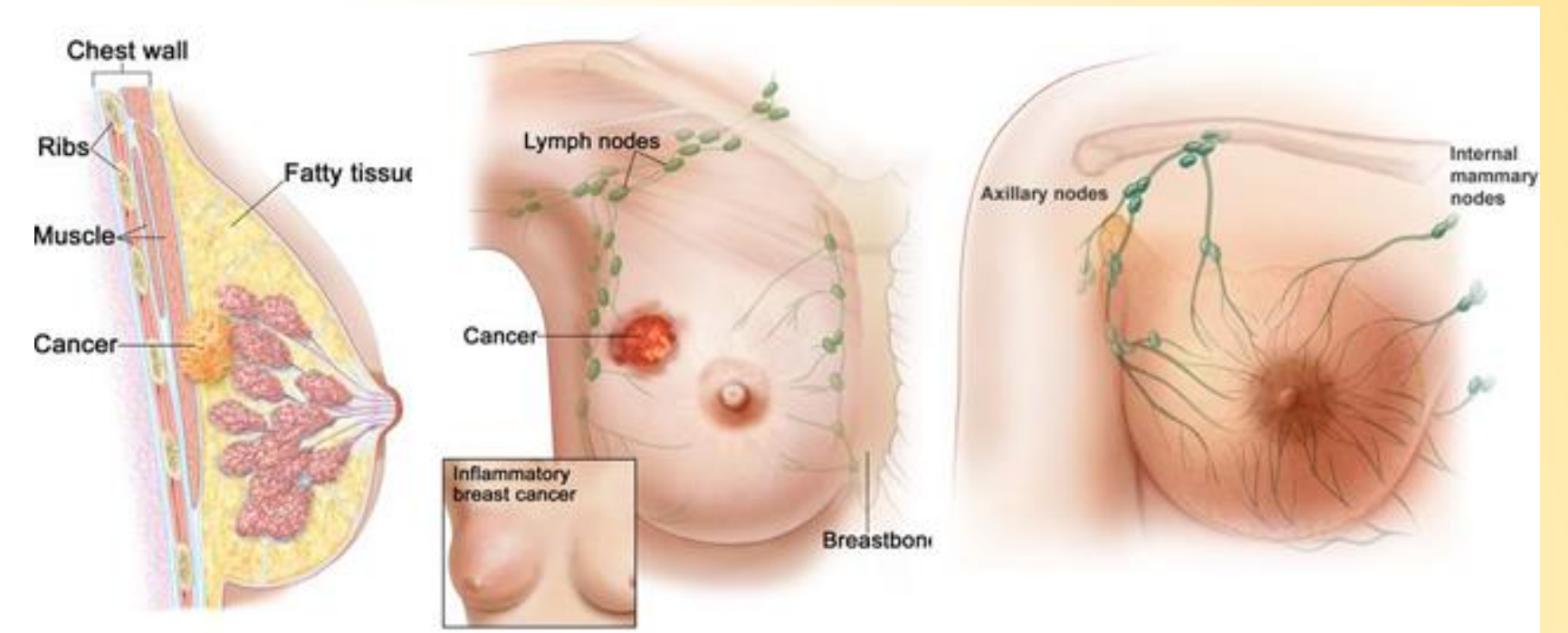


Figura 3: Imagen esquemática del cáncer de mama

Resultados y Discusión

Diagnóstico

Detección de HER-2 a través de anticuerpos HER-2 primario de ratón y anti-HER-2 secundario de cabra en nanoestrellas de oro. Tras la excitación resonante las nanoestrellas muestran unos campos eléctricos localizados muy elevados, que conducen a una fuerte ampliación de las señales Raman procedentes de las moléculas adsorbidas en superficie. 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

Se basa en el diagnóstico con objetivo de liberar el fármaco en el 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

Comparación con los métodos clásicos de diagnóstico y tratamiento

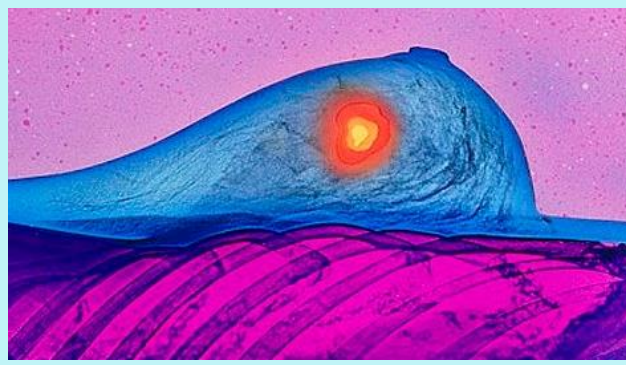
Diagnóstico clásico: mamografía. Presenta ciertos inconvenientes como:

- Falsos negativos
- Falsos positivos
- Exposición a radiación



Diagnóstico de imagen: fluorescencia. Presenta ciertos inconvenientes como:

- Mala resolución *in vivo*
- Autofluorescencia



Tratamiento clásico: quimioterapia. Puede dar lugar a: fatiga, riesgo de infección, náuseas y vómitos, caída de cabello, pérdida de apetito y diarrea, a la vez que puede ocasionar resistencias. En cambio el tratamiento mediante SERS es un tipo de terapia dirigida que presenta las siguientes características:

- Actúan en blancos específicos que están asociados con el cáncer
- Se eligen o diseñan deliberadamente para que actúen en sus blancos
- Son con frecuencia citostáticos

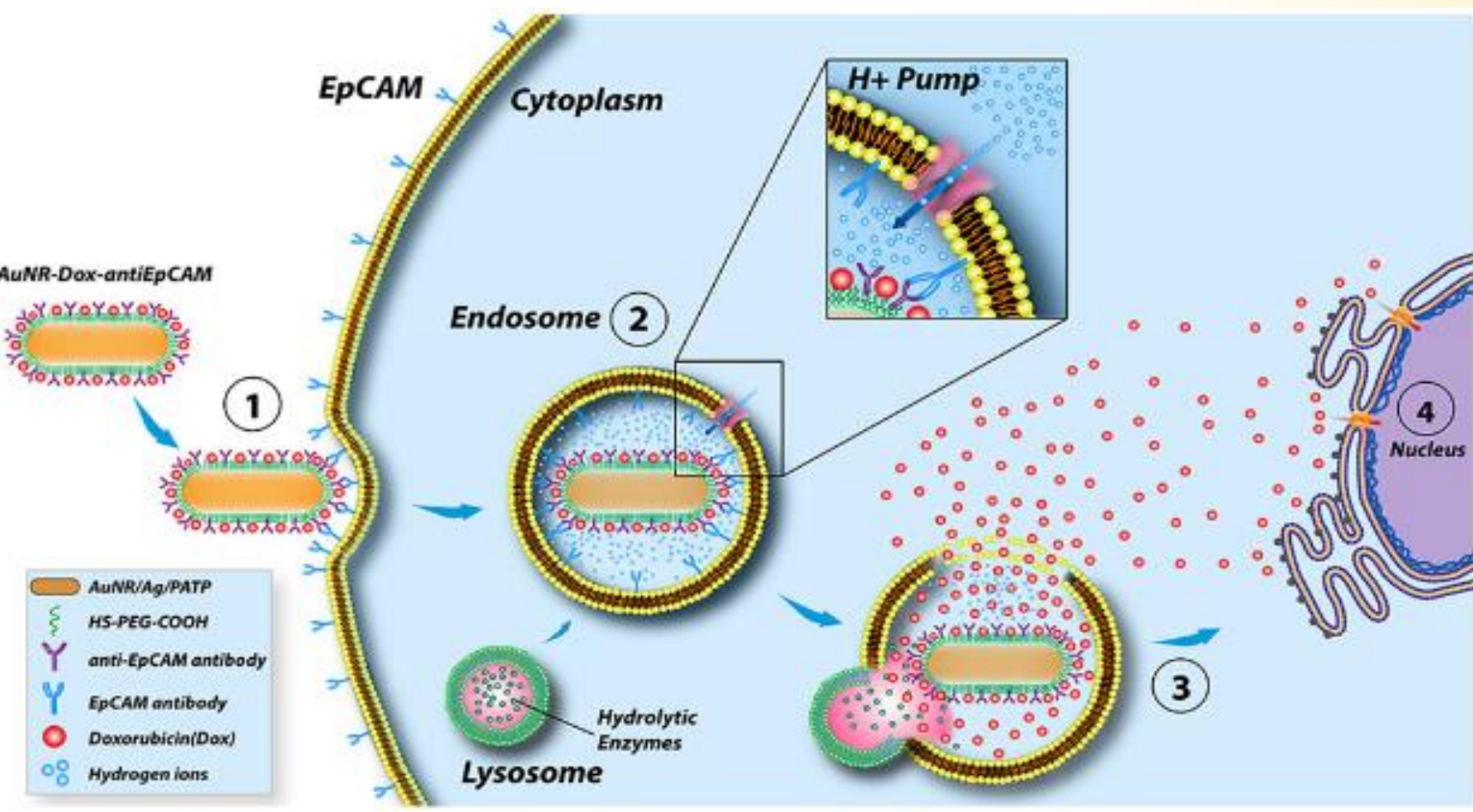
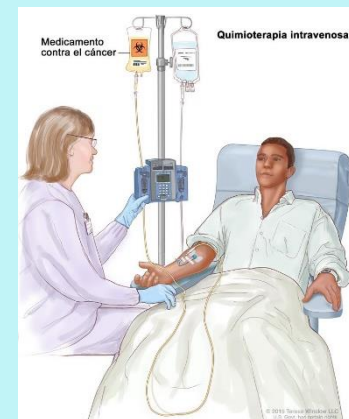


Figura 4: Diagrama esquemático del proceso de internalización de las nanopartículas conjugadas (1), seguido de la formación de endosomas (2), el mecanismo de liberación del fármaco (3) y, finalmente, la entrada del fármaco en el núcleo a través de los poros nucleares causando daño en el ADN (4). Nima 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.

Conclusiones

El SERS difiere bastante de otros métodos espectroscópicos usados en aplicaciones médicas, como la fluorescencia, y presenta mayores ventajas y facilidades que la mamografía. Además la posibilidad de buscar un marcador determinado en una enfermedad y proporcionar el medicamento específico en la zona afectada, permitiría 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.

Bibliografía

1. S. Sanchez-Cortés1 y L. Guerrini2: Espectroscopía Raman intensificada por superficies nanoestructuradas de naturaleza plasmónica (SERS). Instituto de Estructura de la Materia. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 2Centre for Molecular Nanometrology, WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry, University of Strathclyde.
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. En.
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.