

Sarah Eliuth Ochoa-Hugo^{1a}, Yanet Karina Gutiérrez-Mercado^{2b}, Alejandro Arturo Canales-Aguirre^{3c}, Rodolfo Hernández-Gutiérrez^{1d}

Resumen

El cáncer de colon es una de las neoplasias malignas más comunes en el mundo, caracterizada por un crecimiento descontrolado de las células de la mucosa del colon, cuyo tratamiento depende de las características propias del tumor tales como su localización, tamaño, extensión de metástasis y el estado de salud del paciente. La nanomedicina se muestra como una nueva estrategia para superar las limitaciones de las terapias actuales ya que debido al tamaño nanométrico de los materiales empleados, estos pueden ignorar los mecanismos asociados a la resistencia multifármaco. Las nanocorazas de oro poseen la capacidad de absorber luz infrarroja cercana y convertirla en energía térmica para producir hipertermia en tumores *in vivo*. Esto se lleva a cabo mediante la metodología de hipertermia asistida por nanopartículas, la cual consiste en realizar irradiación a las nanopartículas con una fuente de energía externa que produzca calor entre los 39-45 °C, lo que genera un calentamiento controlado, dirigido y específico contra el tumor sin dañar el tejido sano circundante. En comparación con otros nanomateriales, las nanocorazas de oro presentan alta biocompatibilidad y baja citotoxicidad. Por lo que, la terapia en combinación con quimioterapéuticos más hipertermia sobre nanocorazas de oro, se presenta como un enfoque novedoso y prometedor para el tratamiento del cáncer de colon.

Abstract

Colon cancer or colorectal cancer is one of the most common malignant neoplasms in the world, characterized by uncontrolled cell growth on the colon mucosa. Treatment approaches depend primarily on the characteristics of the tumor's localization, size, metastasis, and the health status of the patient. Nanomedicine shows itself as a novelty strategy to overcome the limitations of the therapies used in the clinic due to the disregard of the mechanisms associated with multidrug resistance because of the nanometric size of the particles utilized. Gold nanoshells are spheric structures of an approximate size of 30 nm, coated with an ultrathin gold layer that can absorb near-infrared light and convert it to thermal energy to produce hyperthermia on *in vivo* models of cancer tumors. Nanoparticles-assisted hyperthermia consists of control, direct, and specific heating against the tumor cells by nanoparticle irradiation with an external power source capable of increasing temperature to 39°C - 45°C without damaging surrounding healthy tissue. Compared with other nanomaterials, gold nanoshells show high biocompatibility and low cytotoxicity, which is why adjuvant chemotherapy and hyperthermia on gold nanoshells is a novel and promising approach for the treatment of colorectal cancer.

¹Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Laboratorio de Investigación Traslacional de Terapias contra el Cáncer. Guadalajara, Jalisco, México

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de los Altos, Departamento de Clínicas, Laboratorio Biotecnológico de Investigación y Diagnóstico. Tepatlán, Jalisco, México

³Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Unidad de Ensayos Preclínicos. Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0003-2964-4208^a, 0000-0002-7358-054X^b, 0000-0003-0918-788X^c, 0000-0001-7566-6825^d

Palabras clave
Neoplasias Colorrectales
Nanopartículas
Hipertermia

Keywords
Colorectal Neoplasms
Nanoparticles
Hyperthermia

Fecha de recibido: 04/12/2023

Fecha de aceptado: 07/03/2024

Comunicación con:

Rodolfo Hernández Gutiérrez

 rhgutierrez@ciatej.mx

 33 3345 5200, extensión 1804

Cómo citar este artículo: Ochoa-Hugo SE, Gutiérrez-Mercado YK, Canales-Aguirre AA *et al.* Hipertermia en cáncer de colon: terapia fototérmica con nanocorazas de oro. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(4):e5954. doi: 10.5281/zenodo.11397181

Introducción

El cáncer de colon o cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más común en el mundo. El enfoque terapéutico actual contra el CCR consiste en quimioterapia, cirugía, radiación, antiangiogénicos, inmunoterapia y anticuerpos monoclonales o una combinación de estos; sin embargo, su éxito depende en gran parte del estadio de la enfermedad, del metabolismo de las células tumorales y de la variedad de respuestas que se presentan entre los individuos que la padecen.

Bajo este contexto, la terapia fototérmica (PTT, por sus siglas en inglés) se muestra como una estrategia novedosa para superar las limitaciones de las terapias actuales, ya que, debido al tamaño nanométrico de los materiales empleados, estos pueden ignorar los mecanismos asociados a la resistencia multifármaco y actuar en conjunto con la quimioterapia de elección para incrementar la concentración e internalización del medicamento dentro del tejido tumoral y reducir sus efectos secundarios. Por lo tanto, ha surgido un gran interés por el estudio de la aplicación de la nanomedicina como terapia en conjunto con agentes quimioterapéuticos que permitan una acción sinérgica y la consecuente supresión del crecimiento del tejido cancerígeno.

El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión actualizada de los reportes en la literatura sobre las características farmacológicas de las nanocorazas de oro (GNS) y su actividad antitumoral como terapia en combinación con quimioterapia e hipertermia en los modelos experimentales de CCR.

Metodología

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión sobre los reportes más recientes sobre ensayos experimentales de GNS como terapia en conjunto con quimioterapéuticos en el estudio del CCR. Para esto se realizó una búsqueda bibliográfica en el periodo de septiembre a noviembre de 2023, en bases de datos como *PubMed*, *EBSCO*, *Medigraphic*, *ClinicalKey* y *Elsevier*. Se incluyeron únicamente artículos publicados en los últimos cinco años (2019-2023) en idioma inglés y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *neoplasias colorrectales*, *nanopartículas*, *hipertermia*, *nanocorazas de oro*.

Resultados

Cáncer de colon

Epidemiología

El CCR es una de las neoplasias malignas más comunes en el mundo. En el año 2020 existían 1.9 millones de personas con esta enfermedad y se estima que para el año 2030 incrementará en un 60%, a más de 2.2 millones de nuevos casos y 1.1 millones de muertes. El CCR ocupa la tercera posición de los cánceres más letales (11% del total de casos) con aproximadamente 900,000 muertes al año, siendo el segundo tipo de cáncer más común en mujeres y el tercero en hombres. El diagnóstico de cáncer más frecuente en ambos sexos es el de pulmón (11.6%), seguido por el cáncer de mama en mujeres (11.5%) y el cáncer de próstata en hombres (7.1%), el CCR es el tercero en términos de reconocimiento (6.1%) y el segundo en términos de mortalidad (9.2%).¹ Entre aquellos pacientes que presentan CCR metastásico la tasa de supervivencia cercana a un año varía entre el 70-75%, sobre los tres años entre el 30-35% y menos del 20% supera los cinco años.²

Factores de riesgo

De acuerdo con lo publicado por la GLOBOCAN 2020, la base de datos global de la Agencia Internacional de la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) sobre 36 tipos de cánceres en 185 países alrededor del mundo, existe una variación geográfica en la incidencia y mortalidad de CCR, siendo mayor en aquellos con un índice mediano y alto de desarrollo humano, ya que estos suelen adoptar un estilo de vida "occidental", el cual está relacionado con factores de riesgo como la obesidad, sedentarismo, consumo de carne roja, comida altamente procesada, alcohol, tabaco y baja ingesta de vegetales, frutas, fibra, calcio, vitamina D y productos lácteos.¹ Aunado a esto, se han reportado otros factores de riesgo asociados al CCR como son: la alteración en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal, predisposición genética o presencia de cáncer en familiares, la enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, pólipos en el colon, desórdenes metabólicos como la diabetes mellitus y previas colecistomías, entre otros.³

Patogénesis

El proceso de aparición del CCR consiste en tres etapas: iniciación, promoción y progresión. La iniciación implica un daño genético irreversible, el cual predispone a las células

epiteliales afectadas de la mucosa intestinal a una posterior transformación neoplásica. Durante la promoción, las células se multiplican y generan un crecimiento anormal o tumor benigno. En contraste, las células tumorales se tornan malignas durante la etapa de progresión y adquieren características agresivas con potencial metastásico. Una parte importante en las etapas de la carcinogénesis del CCR es la presencia de lesiones como los pólipos, crecimientos anormales en la mucosa del colon, que pueden ser adenomatosos o serrados. Estas lesiones eventualmente progresan a CCR en un periodo estimado de entre 10 a 15 años, siendo un proceso lento que, a su vez, acumula mutaciones, cambios genéticos e inestabilidad epigenética, lo que conlleva a un fenotipo hipermutado del tejido tumoral.

Diagnóstico

Los signos y síntomas clínicos que presentan los pacientes con sospecha de CCR son variados, tales como cambios en los hábitos del intestino, anemia por déficit de hierro, dolor y/o masa abdominal, trombosis venosas profundas, pérdida inexplicable de peso corporal, pérdida de apetito y sangrado rectal, entre otros, por lo que en la práctica clínica se emplean diferentes métodos para su diagnóstico. La técnica más utilizada de diagnóstico es la endoscopia (colonoscopia, sigmoidoscopia y rectoscopia) ya que permite la detección del cáncer, la toma de muestra y la inspección del resto del intestino; como métodos complementarios se encuentran la imagenología (colonografía por tomografía computarizada y estadio tumoral locoregional por imagen de resonancia magnética), pruebas de laboratorio (concentraciones del antígeno carcinoembriogénico) y análisis patológicos (técnicas histológicas, inmunohistoquímicas y de biología molecular).⁴

Clasificación

La tasa de supervivencia en pacientes con CCR depende del estadio de la enfermedad, lo cual es sumamente importante para la elección de la terapia más adecuada. La clasificación del CCR se divide en las siguientes etapas:

Etapa 0 o carcinoma *in situ*, células anormales en la mucosa de la pared del colon, estas pueden convertirse en células cancerígenas y diseminarse al tejido sano circundante.

Etapa I, el cáncer está formado en la mucosa de la pared del colon y se ha extendido a la submucosa o a la capa muscular de la pared del colon.

Etapa IIA, el cáncer se ha extendido hacia tejido perico-

lorrectal; etapa IIB, se ha extendido al peritoneo visceral; etapa IIC, se ha extendido hacia los órganos cercanos.

Etapa IIIA, el cáncer hace metástasis y se forman de uno a tres nodos linfáticos; etapa IIIB, se extiende a través de la submucosa y se forma cerca de cuatro a seis nodos linfáticos; etapa IIIC, se forma cerca de más de siete nodos linfáticos y hacia órganos cercanos; etapa N1C, sin compromiso de ganglios linfáticos regionales, pero con depósitos tumorales en la subserosa, el mesenterio, los tejidos pericólicos no peritonealizados o en los tejidos perirrectales o mesorrectales.

Etapa IVA, el cáncer se ha extendido hacia un área no regional; etapa IVB, se ha extendido hacia más de un área no regional; etapa IVC, el cáncer metastásico se ha extendido hacia el peritoneo visceral, hacia otras áreas y órganos del cuerpo.^{5,6,7}

Tratamiento

La elección del tratamiento para el CCR depende de las características propias del tumor, tales como su localización, tamaño, extensión de metástasis y el estado de salud del paciente. Por lo general, los tratamientos estándar contra el cáncer incluyen quimioterapia, cirugía y radiación, o una combinación de estos en etapas avanzadas de la enfermedad, sin embargo, dependiendo del estadio de este, se pueden administrar terapias antes o después de la cirugía.⁸ La cirugía laparoscópica es la técnica estándar para el tratamiento del CCR no metastásico ya que presenta mayores beneficios al corto plazo para la recuperación del paciente, como son: una corta estancia hospitalaria, pronta mejora de las funciones intestinales, además de la reducción en las tasas de mortalidad en comparación con la cirugía abierta, en la que se precisa la apertura del abdomen para lograr una visualización completa de los órganos involucrados.⁹ En el caso del CCR en etapas tempranas, el tratamiento por medio de endoscopia permite la resección en bloque de la mucosa y submucosa colorrectal, siendo esta más segura y menos costosa que la cirugía. En contraste, el tratamiento para CCR metastásico irreseccable consiste en una terapia sistémica a base de quimioterapéuticos citotóxicos, terapia biológica con anticuerpos contra factores de crecimiento celular, inmunoterapia y/o sus combinaciones.²

La quimioterapia actualmente empleada para el tratamiento de CCR incluye tanto la terapia con un solo fármaco como el fluorouracilo (5-FLU), como la terapia con un régimen multifármaco, como el oxaliplatino (OX), irinotecan (IRI) y capecitabina (CAP, XELODA o XE).¹⁰ A pesar de que la terapia con un solo fármaco no es inferior al régimen multi fármaco en términos de supervivencia, las terapias

combinadas FOLFOX (5-FU + OX), FOXFIRI (5-FLU + IRI), XELOX o CAPOX (CAP + XE) y CAPIRI (CAP + OX) continúan siendo el tratamiento de primera línea. Recientemente se ha demostrado que el empleo de la quimioterapia en pacientes con CCR, especialmente aquellos con metástasis, ha incrementado el tiempo de supervivencia por casi 20 meses, por lo que la quimioterapia es una pieza clave en el tratamiento del CCR.¹¹

Sin embargo, la quimioterapia en CCR está asociada a limitaciones como: toxicidad sistémica, tasa de respuesta insatisfactoria, especificidad tumoral selectiva, baja biodisponibilidad por administración oral, efectos secundarios no deseados y resistencia a fármacos innata y adquirida no predecible.¹¹ Siendo esta última, un fenómeno en el cual el CCR se vuelve tolerante y resistente a los fármacos empleados para su tratamiento, lo que limita su selectividad y efecto terapéutico.¹²

Nanomedicina como terapia contra cáncer

En el CCR es frecuente observar una pobre respuesta a la quimioterapia debido al desarrollo de la resistencia multifármaco, llevada a cabo por mecanismos como la disminución de la concentración del fármaco a nivel intracelular y el incremento del flujo de salida del fármaco por acción de transportadores específicos, como es el caso de la glucoproteína-P la cual suele estar sobreexpresada a nivel transmembranal en las células cancerosas. Bajo este contexto, la nanomedicina se muestra como una nueva estrategia para superar las limitaciones de las terapias actuales ya que, debido al tamaño nanométrico de los materiales empleados, cuando estos son internalizados por endocitosis interactúan directamente con las membranas celulares y las estructuras intracelulares, por lo que la bomba extrusora de medicamentos glucoproteína-P no los identifica, de manera que pueden ignorar los mecanismos asociados a la resistencia multifármaco.¹³

Nanopartículas

La nanomedicina se basa en el uso de nanomateriales, tales como: nanopartículas (NP), liposomas, puntos cuánticos, NP superparamagnéticas de óxido de hierro, micelas poliméricas y dendrímeros; estos pueden actuar en conjunto con la quimioterapia de elección para incrementar la acumulación e internalización del medicamento dentro del tumor, ya que la biodistribución y farmacocinética de los medicamentos después de su administración sistémica está determinada por el tipo de nanomaterial y las características fisicoquímicas de las NP. De esta manera, el empleo

de NP permite la identificación de las células cancerígenas mediante ligandos selectivos o biomarcadores y aprovecha el incremento en la permeabilidad de la vasculatura tumoral para modificar la biodistribución de los medicamentos quimioterapéuticos, reducir sus efectos secundarios y aumentar su concentración dentro del tejido tumoral.¹⁴

Hipertermia

Algunas NP están constituidas por materiales con la capacidad de absorber luz y producir calor, esta propiedad es empleada en la metodología de hipertermia asistida por nanopartículas (NPHT, por sus siglas en inglés). La NPHT consiste en la administración de NP en el sitio del tumor, seguido por irradiación con una fuente de energía externa que produzca calor e hipertermia entre los 39 - 45 °C en la masa tumoral sin dañar el tejido sano circundante. La principal ventaja de la NPHT es la capacidad de realizar un calentamiento controlado, dirigido y específico contra el tumor, además, presenta menor toxicidad en comparación con la quimioterapia y las terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales. A la fecha, las investigaciones realizadas con esta técnica se han enfocado en la erradicación de tumores primarios e incluso se han reportado estudios preclínicos en los que se ha observado la reducción del volumen tumoral con NPHT.¹⁵

Dentro de la NPHT existen diferentes fuentes de energía externa para inducir hipertermia, entre ellas se encuentra la hipertermia inducida por luz o PTT, la cual involucra radiación con luz infrarroja cercana (NIR, por sus siglas en inglés) a las NP en un rango de 700-900 nm. La aplicación de NIR genera apoptosis en las células cancerígenas, lo cual es una ventaja sobre la metodología clásica con radiación de alta energía, la cual genera necrosis celular y una respuesta inflamatoria con efectos secundarios no deseados.¹³

Nanopartículas de oro

Los materiales más comúnmente reportados de tales NP son: oro, cobre, grafeno, NP poliméricas, nanotubos de carbón, plata y platino, con variaciones en su geometría que incluyen *nanoshells*, *nanorods*, *nanostars*, *nanocubes* y *nanocages*. Tales NP son administradas en el sitio de tratamiento mediante inyección intravenosa o inyección intratumoral directa, sin embargo, debido a que la PTT es realizada con ondas de luz NIR, la profundidad de la penetración que se logra limita su uso para el tratamiento de tumores menores a 1 cm en diámetro o tamaño lineal, lo que requiere que el tumor sea subcutáneo, expuesto quirúrgicamente o accesible vía catéter.¹⁶

Nanopartículas de oro en ensayos clínicos

El empleo de la técnica PTT con NP de oro, por sí sola como tratamiento contra el cáncer, presenta limitaciones como no estar dirigida a cáncer metastásico o células tumorales fuera del área de irradiación, lo que puede llevar a la recurrencia. Por lo tanto, la investigación preclínica se ha enfocado en superar tales limitaciones, proponiendo combinaciones de PTT con enfoques terapéuticos secundarios (quimioterapia, inmunoterapia, conjugaciones con otras moléculas como sistemas de entrega de medicamentos, técnicas de imagenología, regulación génica, entre otros) con el objetivo de incrementar los resultados postratamiento. La extensa sinergia que presenta la PTT con otras modalidades de tratamiento en estudios preclínicos abre la posibilidad de que la PTT se convierta en una técnica relevante para las terapias multifuncionales para el cáncer en un futuro.^{17,18}

Sin embargo, queda la duda de si esto es aún una prueba de concepto o una herramienta aplicable a nivel clínico. Son pocos los estudios de PTT con NP de oro que se encuentran en fases clínicas. El producto *Cytimmune* (NCT00356980) fue la primera formulación a base de NP de oro, factor de necrosis tumoral alfa recombinante (rhTNF) y polietilenglicol, en ser probado en un ensayo clínico en pacientes con cáncer metastásico irreseccable. El *Cytimmune* fue administrado de manera sistémica vía intravenosa a 30 pacientes con dosis reportadas como tóxicas de rhTNF sin efectos secundarios visibles y los resultados de las biopsias tomadas a las 24 horas postratamiento mostraron la presencia de nanopartículas en tejido tumoral pero no en tejido sano.¹⁹ A la fecha, solo existe un estudio clínico reportado en la base de datos de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre el uso de PTT con NP de oro que se emplea en el estudio de la arterosclerosis coronaria, los resultados del estudio (NCT01270139) asocian el empleo de la PTT y NP de oro en dos modalidades (en un parche y a través de un sistema de navegación magnético) con la regresión significativa de arteroesclerosis coronaria en comparación con la técnica de implantación de *stent*; no se reportaron complicaciones relacionadas con lesiones en la zona irradiada y el riesgo de muerte cardiovascular fue menor en los grupos con NP en comparación con los otros.²⁰

Nanocorazas de oro

Las GNS con geometría de nanocorazas son estructuras esféricas de tamaño aproximado de 30 nm, recubiertas de una capa ultradelgada de oro y con la capacidad de absorber aproximadamente 785 nm de luz NIR y convertirla en energía térmica para producir hipertermia en tumores *in vivo*. En comparación con otros nanomateriales, los GNS

presentan alta biocompatibilidad y baja citotoxicidad.²¹ Actualmente se utilizan variaciones en las estructuras de los recubrimientos de las GNS, como es el caso de las GNS ramificadas (BGNS, por sus siglas en inglés).²² Tales ramificaciones incrementan la superficie de las BGNS hasta aproximadamente 50 nm, haciendo posible que tengan mayor contacto con las moléculas vecinas, disminuyendo las limitaciones para la difusión del calor e incrementando la acción y respuesta a la hipertermia dentro del tumor,²³ lo cual es idóneo para experimentaciones *in vivo* sobre CCR.

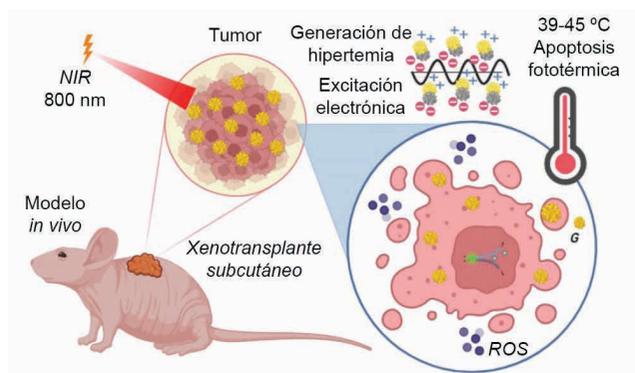
Hipertermia en tumores *in vivo*

En la actualidad existe una gran variedad de investigaciones sobre la aplicación de nano formulaciones como terapia para el CCR. El modelo preclínico *in vivo* más empleado para el estudio de la nanomedicina en el tratamiento y diagnóstico CCR es la inducción subcutánea de tumores con células inmortalizadas en modelos murinos inmunodeficientes (figura 1).¹⁴ Como ejemplo de lo anterior, Simon *et al.*, en el 2019, realizaron un tratamiento en sesiones repetidas con hipertermia y GNS a un modelo murino de CCR inducido de forma subcutánea con células CT26, en el cual observaron la reducción e, incluso, una regresión completa de la masa tumoral; sin embargo, no se aclaró ni el número de sesiones ni la técnica óptima para observar la evolución del tumor.¹⁶ De manera similar, Lee *et al.*, en el 2020, demostraron el efecto sinérgico de los GNS, empleados como acarreadores de un fármaco a base de platino, en conjunto con la PTT en un modelo *in vivo* de CCR, al observar mayor inhibición del crecimiento tumoral con ambas técnicas en comparación con su empleo en solitario.²⁴ Tales resultados concuerdan con Yang *et al.* quienes, en el 2022, reportaron la acción sinérgica y consecuente supresión del crecimiento tumoral sin presentación de efectos secundarios en un modelo *in vivo* de CCR, después de aplicar una terapia conjunta entre GNS acarreadoras del fármaco SN-38 y PTT.²⁵ Por lo que la terapia en combinación de quimioterapéuticos más PTT sobre GNS se presenta como un enfoque novedoso y prometedor para el tratamiento del CCR.

Farmacocinética de las nanocorazas de oro

La farmacocinética de las GNS está relacionada con factores como el tamaño de la molécula, la modificación de su superficie con polímeros, la dosis y la vía de administración, siendo la vía intravenosa la vía de administración más comúnmente empleada. El rango de tamaño reportado en los trabajos sobre GNS van desde 1.4 nm hasta los 250 nm, el polímero más utilizado para lograr la funcionalización de su superficie es el polietilenglicol (PEG) y las dosis adminis-

Figura 1 Terapia fototérmica de nanocorazas de oro en ensayos preclínicos de modelos murinos de cáncer colorrectal



Representación gráfica de terapia fototérmica *in vivo*. En un modelo murino se realiza un xenotransplante subcutáneo de células tumorales con GNS, las cuales absorben calor a 800 nm al ser sometidas a NIR, lo que conlleva a una excitación de los electrones más externos del recubrimiento de oro, provocando apoptosis por hipertermia como consecuencia del aumento de temperatura entre 39 - 50 °C, lo que a su vez genera una serie de eventos intracelulares como lo son la producción de ROS, desnaturalización del material genético, desestabilización del citoesqueleto y cambios en la morfología de la membrana, entre otros, que culminan en muerte celular

NIR: radiación infrarroja cercana; NP: nanopartículas; ROS: especies reactivas de oxígeno

Ilustración creado en BioRender

tradas van desde cientos hasta miles de microgramos por gramo en el modelo animal. La biodistribución de las GNS está determinada por su tamaño y la modificación de su superficie, de manera que aquellas con un tamaño menor a 10 nm tienden a acumularse en el hígado y en el bazo, sin importar la presencia de ligandos, mientras que partículas con un tamaño más pequeño de 6 nm se eliminan por vía renal, sin acumulación significativa en los órganos.²⁶

Siguiendo esta línea, el tamaño de la GNS se puede tomar como la característica más relevante en cuestiones de farmacocinética ya que:

1. Todos los órganos del sistema reticuloendotelial son el blanco principal para la acumulación de GNS con tamaños entre 10 - 100 nm y la uniformidad de su distribución se incrementa al disminuir el tamaño de partícula. Una disminución acelerada en la concentración de GNS en la circulación y su retención a largo plazo en el organismo del modelo animal están relacionados con la funcionalidad del sistema hepatobiliar. Aunado a esto, la excreción de las partículas acumuladas tanto en el hígado como en el bazo puede tardar de tres a cuatro meses.
2. La penetración de GNS a través de la barrera hema-

toencefálica y de la barrera sanguínea de la retina es dependiente del tamaño, con un límite de penetración de 15-20 nm.

3. Existe un efecto tóxico potencial en las GNS de tamaño muy reducido, entre 1 y 2 nm, ya que presentan la posibilidad de unirse de forma irreversible a biopolímeros a nivel del material genético. Esto también está relacionado con la dosis, con un límite que no debería excederse de 10^{12} partículas por mililitro.

Farmacodinamia de las nanocorazas de oro

Así como la vía de administración puede influir en la biodistribución y en los posibles efectos tóxicos de las GNS, también puede influir en la farmacodinamia de las NP ya que la acumulación y concentración de estas en tejidos tumorales puede verse incrementada, en primera instancia, cuando se realiza una administración intratumoral en modelos *in vivo*. La acumulación de GNS en la masa tumoral depende también de un enfoque activo o pasivo sobre el blanco; en enfoque pasivo hace referencia al incremento de los efectos de permeabilidad y retención en el tumor, mientras que en un enfoque activo la superficie de las GNS se modifica con biomoléculas o polímeros para incrementar su acumulación en sitios tumorales. Sin embargo, ambos métodos se ven afectados por el sistema inmune y su mecanismo para eliminar las GNS de la circulación.²⁶

Uno de los paradigmas más relevantes en la investigación sobre el cáncer, basada en nanomedicina, es la interacción de las NP con las células tumorales y su transporte a las células cancerosas, el cual puede darse a través de uniones (con tamaño aproximado de 2000 nm) entre las células endoteliales en los vasos sanguíneos de la misma masa tumoral. Esto es de suma importancia para el desarrollo de NP como tratamiento de tumores sólidos, ya que su tamaño les permite realizar una extravasación e ingresar de esta manera al microambiente tumoral. Sindhvani *et al.*, en el 2020, demostraron que tales uniones inter-endoteliales no son responsables del transporte de NP hacia el interior de los tumores sólidos, sino que el 97% de las NP ingresan al tumor mediante un transporte activo a través de las células endoteliales, lo que posiblemente también podría suceder dentro del tejido tumoral una vez que se administra este tipo de terapia, por lo que sugieren una investigación más a fondo sobre este mecanismo de difusión de NP.²⁷

Toxicocinética de las nanocorazas de oro

El crecimiento tan importante que ha tenido el área de la nanobiotecnología ha promovido el empleo de términos

relacionados a su toxicidad y seguridad, como lo son: *nanotoxicología*, *toxicidad de nanomateriales* y *nanoseguridad*, entre otros. La literatura reporta que estos efectos dependen del material utilizado, el tamaño de las NP, los métodos de funcionalización, los polímeros utilizados para modificar su superficie, los modelos animales en la experimentación, las dosis y vías de administración.²⁶

Kozics *et al.*, en el 2021, reportaron que la acumulación de GNS pegiladas en hígado, pulmón, bazo y riñón podría resultar en efectos tóxicos a largo plazo sin tener daños significativos, dentro de su estudio *in vivo* de la farmacocinética, biodistribución y bioseguridad de GNS pegiladas. Ellos observaron acumulación de GNS principalmente en hígado y en bazo (por más de 28 días) con una vida media de circulación sistémica larga debido a la pegilación de las mismas. Aunado a esto, dentro de las células sanguíneas no se presentó un daño importante al material genético, se identificaron cambios en el metabolismo lipídico, elevación en los niveles de marcadores de daño hepático y recuento de monocitos elevado, pero sin relevancia biológica.²⁸ De tal manera que los efectos sobre el material genético, inflamación, acumulación tóxica y demás resultados no deseados por la administración de NP con materiales metálicos como las GNS se relacionan directamente con el tamaño, la vía de administración y la dosis empleada.

Discusión

El empleo de PTT sobre GNS en modelos *in vitro* e *in vivo* ha demostrado ser una combinación positiva para la disminución de la masa tumoral localizada de acuerdo con los ensayos previamente descritos. La limitante principal para escalar la técnica de PTT desde un modelo preclínico a un ensayo clínico, es su rango de permeabilidad I, ya que debido a la posición del colon en el cuerpo humano,

sería necesario implementar metodologías para lograr la irradiación en la zona afectada.²⁹ De igual manera, es importante señalar que esta metodología está enfocada en analizar masas tumorales menores a 1 cm de diámetro o tamaño lineal, lo que requiere que el tumor sea subcutáneo, expuesto quirúrgicamente o accesible vía catéter. La combinación de la PTT con NIR a GNS, en conjunto con técnicas que incrementen la concentración de quimioterapéuticos a nivel intracelular como lo son la electroporación y el electromagnetismo, permitiría obtener una disminución en la viabilidad de las células cancerosas.³⁰ La nanomedicina es un campo de estudio de gran interés en la investigación aplicada a la salud, ya que presenta características fisicoquímicas que permiten abordar las limitaciones de las terapias actuales, no solo sontra CCR, sino para una gran variedad de patologías, por lo que es una rama de investigación científica en crecimiento.

Conclusiones

El empleo de la PTT sobre GNS se presenta como un enfoque novedoso y prometedor como terapia en combinación con los quimioterapéuticos empleados comúnmente para el tratamiento del CCR. Estudios preclínicos tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos murinos mediante ensayos fenotípicos orientados a las características farmacocinéticas, farmacodinámicas, toxicológicas e incluso genéticas, son necesarios para evaluar la eficacia de este enfoque, superar sus limitaciones y analizar su potencial escalamiento a ensayos clínicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Sung, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209–249 (2021).
2. Biller, L. H. & Schrag, D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA* 325, 669–685 (2021).
3. Sawicki, T. et al. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)* 13, 2025 (2021).
4. Lawler, M. et al. Colorectal Cancer. *Abeloff's Clinical Oncology* 1219-1280.e15 (2020) doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00074 -8.
5. Brar, B. et al. Nanotechnology in Colorectal Cancer for Precision Diagnosis and Therapy. *Frontiers in Nanotechnology* 3, 66 (2021).
6. Hossain, Md. S. et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)* 14, 1732 (2022).
7. Berman, R., Chowdhry, A., Lee, V. & Pappas, L. Tratamiento del cáncer de colon - NCI. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal-pdq#_105.
8. Alzahrani, S. M., Al Doghathier, H. A. & Al-Ghafar, A. B. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). *Mol Clin Oncol* 15, 1–8 (2021).
9. Torrecillas-Torres, L. et al. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México. *Gaceta mexicana de oncología* 18, 265–327 (2019).
10. Sobrero, A. & Bennicelli, E. Chemotherapy: which drug and when? *Annals of Oncology* 21, vii130–vii133 (2010).
11. Xie, Y. H., Chen, Y. X. & Fang, J. Y. Comprehensive review of

- targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* 5, (2020).
12. Emran, T. Bin et al. Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. *Front Oncol* 12, 891652 (2022).
 13. Mármol, I., Quero, J., Jesús Rodríguez-Yoldi, M. & Cerrada, E. Gold as a Possible Alternative to Platinum-Based Chemotherapy for Colon Cancer Treatment. (2019) doi:10.3390/cancers11060780.
 14. Cabeza, L. et al. Nanoparticles in Colorectal Cancer Therapy: Latest In Vivo Assays, Clinical Trials, and Patents. *AAPS PharmSciTech* 21, 1–15 (2020).
 15. Moy, A. J. & Tunnell, J. W. Combinatorial immunotherapy and nanoparticle mediated hyperthermia. *Adv Drug Deliv Rev* 114, 175–183 (2017).
 16. Simón, M., Norregaard, K., Jørgensen, J. T., Oddershede, L. B. & Kjaer, A. Fractionated photothermal therapy in a murine tumor model: Comparison with single dose. *Int J Nanomedicine* 14, 5369–5379 (2019).
 17. Pedrosa, P., Vinhas, R., Fernandes, A. & Baptista, P. V. Gold Nanotheranostics: Proof-of-Concept or Clinical Tool? *Nanomaterials* 5, 1853 (2015).
 18. Riley, R. S. & Day, E. S. Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotecnol* 9, (2017).
 19. Libutti, S. K. et al. Phase I and Pharmacokinetic Studies of CYT-6091, a Novel PEGylated Colloidal Gold-rhTNF Nanomedicine. *Clin Cancer Res* 16, 6139 (2010).
 20. Kharlamov, A. N. et al. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale* 7, 8003–8015 (2015).
 21. Zhang, J., Zhao, T., Han, F., Hu, Y. & Li, Y. Photothermal and gene therapy combined with immunotherapy to gastric cancer by the gold nanoshell-based system. *J Nanobiotechnology* 17, (2019).
 22. Dubaj, T. et al. Pharmacokinetics of PEGylated Gold Nanoparticles: In Vitro—In Vivo Correlation. *Nanomaterials* 12, (2022).
 23. Shin, Y. et al. Two-dimensional Hyper-branched Gold Nanoparticles Synthesized on a Two-dimensional Oil/Water Interface. *Scientific Reports* 2014 4:1 4, 1–6 (2014).
 24. Lee, S. Y. & Shieh, M. J. Platinum(II) Drug-Loaded Gold Nanoshells for Chemo-Photothermal Therapy in Colorectal Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces* 12, 4254–4264 (2020).
 25. Yang, S. J. et al. The synergistic effect of chemo-photothermal therapies in SN-38-loaded gold-nanoshell-based colorectal cancer treatment. *Nanomedicine (Lond)* 17, 23–40 (2022).
 26. Khlebtsov, N. & Dykmana, L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: A review of in vitro and in vivo studies. *Chem Soc Rev* 40, 1647–1671 (2011).
 27. Sindhwani, S. et al. The entry of nanoparticles into solid tumours. *Nat Mater* 19, 566–575 (2020).
 28. Kozics, K. et al. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Biosafety of PEGylated Gold Nanoparticles In Vivo. *PEGylated Gold Nanoparticles In Vivo. Nanomaterials* 11, 1702 (2021).
 29. Borlan, R., Focsan, M., Maniu, D. & Astilean, S. Interventional NIR fluorescence imaging of cancer: Review on next generation of dye-loaded protein-based nanoparticles for real-time feedback during cancer surgery. *Int J Nanomedicine* 16, 2147–2171 (2021).
 30. Peng, W. et al. Optimal Irreversible Electroporation Combined with Nano-Enabled Immunomodulatory to Boost Systemic Antitumor Immunity. *Adv Healthc Mater* (2023) doi:10.1002/ADHM.202302549.