

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOESTRUCTURAS DE ORO PARA POTENCIALES APLICACIONES EN TERAPIAS DE HIPERTERMIA.

Autores: María Ana Huergo, Aldo Rubert, Guillermo Benítez, Carolina Vericat.

Lugar de Trabajo: Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)

E-mail de contacto: mac.huergo@mail.com

### Introducción

Las terapias de hipertermia (TH) constituyen una alternativa mini-invasiva a las terapias quirúrgicas convencionales. Brevemente, estas terapias consisten en la estimulación de la zona a tratar con algún tipo de onda electromagnética. Ello induce el incremento local de la temperatura con la consecuente muerte celular. Tradicionalmente, las TH han presentado el limitante de que el calentamiento es no específico, destruyendo tanto las células benignas como malignas. La Nanotecnología ha permitido el diseño de nanoestructuras (NE) de diferentes materiales, las cuales pueden ser dirigidas selectivamente y luego irradiadas o sometidas a campos magnéticos a fin de producir un aumento local de temperatura. Entre ellas se pueden mencionar ciertas nanoestructuras de oro (NE-Au), las cuales presentan un tipo de absorción regulable cercana al infrarrojo (alrededor de 800 nm). Algunas de estas NE-Au son nanocáscaras de Au con un "carozo" de  $Au_2S$  (NE Au- $Au_2S$ ). Este tipo de estructura compleja hace que cuando se irradian estos materiales con una luz de laser del infrarrojo cercano (IRC), las NE-Au entren en resonancia y emitan calor en forma local. La región del IRC es de penetrancia óptima a través de los tejidos animales, con la ventaja de que tanto las NE-Au como el haz de laser pueden ser dirigidos específicamente a la región deseada. Otra ventaja es que, a diferencia de otros materiales novedosos, las NE-Au, en sus diversas conformaciones, han sido utilizadas *in vivo* desde los años 50, por lo que se conoce mucho acerca de su seguridad y vías de eliminación<sup>1</sup>. Una estrategia especialmente buscada en el caso de tratamiento de tumores es la de poder combinar la hipertermia con la terapéutica con fármacos cuya liberación sea desencadenada por la radiación del IRC, con lo cual se lograrían dos terapias complementarias empleando una misma nanoestructura<sup>2</sup>. Cabe mencionar que las NE-Au en general (no sólo para aplicaciones de hipertermia) tienen la ventaja de poder ser dirigidas específicamente al lugar de su aplicación, mediante distintas técnicas de posfuncionalización con determinadas especies, como por ejemplo anticuerpos, logrando así reducir los posibles efectos adversos y las dosis de administración<sup>3</sup>. Por todas estas razones, las NE-Au son potencialmente muy útiles y eficientes como agentes biocompatibles para aplicaciones terapéuticas.

### Objetivos

La banda de absorción de las NE Au- $Au_2S$  puede llevarse hacia la región del IRC ajustando el espesor de la capa de Au y el tamaño de carozo de  $Au_2S$ . Nuestro objetivo es obtener NE Au- $Au_2S$  de alrededor de 50 nm, que es el tamaño óptimo para interacciones *in vivo*<sup>4</sup>, con un pico de resonancia en el IRC. Estas nanoestructuras deben estar purificadas y ser estables en condiciones fisiológicas (pH, fuerzas iónicas y proteínas del suero).

### Materiales y Métodos

Se sintetizaron NE Au- $Au_2S$  por reducción química de sales de oro, empleando soluciones de  $Na_2S$  y  $HAuCl_4$  en diferentes proporciones y con diferentes condiciones de temperatura, pH, etc.<sup>5, 6</sup>. El proceso de purificación se llevó a cabo por centrifugación diferencial para retener únicamente las NE Au- $Au_2S$  y no las nanopartículas de oro pequeñas que también se forman en la síntesis, ni los restos de reactivos que quedan en la solución. Se empleó espectroscopía UV-visible para analizar los picos de resonancia de plasmones superficiales que presentan estas NE. Se estudiaron las NEs inmovilizadas sobre sustratos planos (grafito pirolítico altamente ordenado-HOPG) por microscopía de fuerzas atómicas (AFM) en modo intermitente. La espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) de alta resolución muestra que el Au se encuentra como Au metálico.

### Resultados

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

El análisis por espectro UV-visible muestra que las NE siguen una cinética de formación y corrimiento del plasmón de resonancia en el IRC, que lleva a la desaparición de este pico con el tiempo. Si se agregan polietilenglicol (PEG), buffer PBS o  $\text{Na}_2\text{S}$  es posible frenar completamente la cinética, estabilizando las NE con el pico de resonancia deseado. Las imágenes tomadas por AFM muestran que las NE presentan dos poblaciones, una de nanopartículas de Au, de aproximadamente 5 nm de diámetro, y una segunda población, menos numerosa, de NE de Au- $\text{Au}_2\text{S}$ , de alrededor de 30-50 nm de diámetro.

La purificación ha mostrado ser más efectiva cuando las NE son bloqueadas con buffer PBS a pH7. El método de centrifugación diferencial repetida permite separar ambas poblaciones, para disminuir la concentración de las nanopartículas de Au, que tienen la facilidad de penetrar en múltiples tejidos, debido justamente a su escaso tamaño.

## Conclusión

Es posible sintetizar NE de Au- $\text{Au}_2\text{S}$  estables, con plasmones superficiales de resonancia en la región del IRC. Estas NE pueden ser purificadas y recubiertas con PEG, un polímero ampliamente utilizado en preparados farmacológicos, que dificulta el reconocimiento de las NE por las células del sistema inmune, y aumenta el tiempo de circulación en sangre<sup>7</sup>. La estabilidad de estas estructuras en condiciones cercanas a las fisiológicas hace factible su aplicación en organismos vivos para el tratamiento de tumores.

1. Lasagna-Reeves C.; Gonzalez-Romero D.; et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2010**, (393), 649-655.
2. Melancon, M. P.; Zhou, M.; Li, C.. *Accounts of Chemical Research* **2011**, 44, (10), 947-956.
3. El-Sayed I.; Huang X.; El-Sayed M.. *Cancer Letters* **2006**, (239) 129-135.
4. De Jong W.; Hagens W.; Krystek P.; et al. *Biomaterials* **2008**, (29), 1912-1919.
5. Morris, T.; Copeland, H.; Szulczewski, G.. *Langmuir* **2002**, 18, (2), 535-539.
6. Mikhlin, Y.; Likhatski, M.; et al. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, 11, (26), 5445-5454.
7. Sjoerd H.; Helgensen E.; Huuse E.; et al. *ACS Nano* **2012**, en prensa.