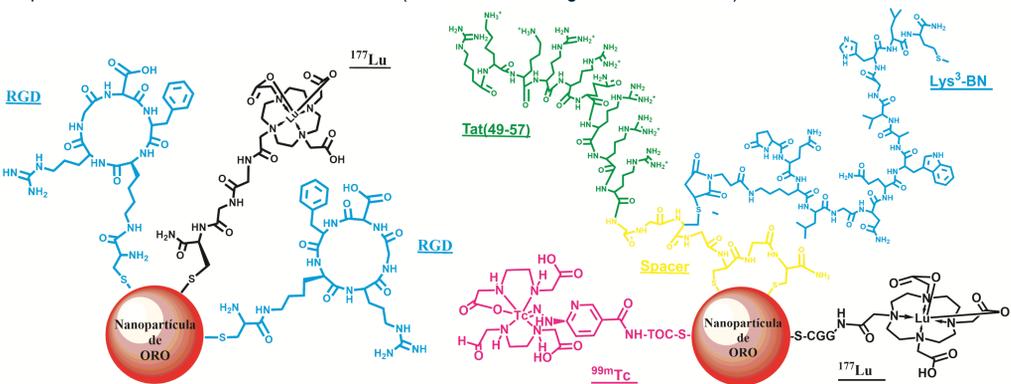


Introducción

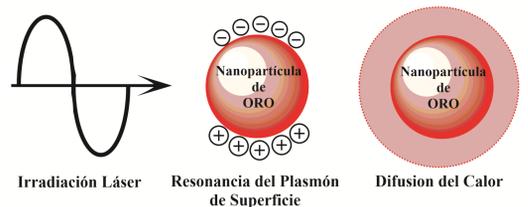
El uso de las nanopartículas oro (AuNPs) para formar sistemas multifuncionales radica en que a su superficie se les puede funcionalizar con una gran variedad de moléculas como péptidos, proteínas, cadenas de ADN, polímeros y moléculas biocompatibles, pudiendo combinar simultáneamente algunos de estos elementos funcionales en una misma partícula¹.

En el Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER) del ININ ha desarrollado radiofármacos multiméricos y biocompatibles con alto reconocimiento específico, mediante el uso de nanopartículas de oro como nanoplateformas. Dentro de estos radiofármacos encontramos el ¹⁷⁷Lu-AuNP-RGD, donde la secuencia peptídica Arg-Gly-Asp (RGD) tiene afinidad por las integrinas $\alpha_v\beta_3$ sobre expresadas en diversas células de cáncer (neuroblastomas, glioblastomas, etc)²⁻⁴.



Diversos autores han sugerido que las AuNPs son buenas candidatas para la obtención de imágenes ópticas y la producción de calor, ya que al someterlas a un campo de radiación electromagnético alrededor de los 520 nm, los electrones libres de los átomos de oro se excitan a un estado de oscilación colectiva conocido como Resonancia del Plasmón de Superficie (SPR), que confiere al oro la capacidad para absorber y dispersar la luz visible³.

La interacción de la luz con la AuNP da como resultado diversas propiedades ópticas de absorción, dispersión y extinción, determinadas por los coeficientes respectivos (C_{abs} , C_{sca} , y C_{ext}) y dependientes de las características propias de la AuNP (tamaño, la forma y el medio circundante).



La luz dispersada por la AuNP debido a C_{sca} ha sido usada para la obtención de imagen óptica. Por otro lado las propiedades de absorción están directamente relacionado con la producción de calor ya que la energía absorbida por la AuNP, es rápidamente convertida a calor (en femtosegundos) alcanzándose temperaturas de aproximadamente 726 °C alrededor de la nanopartícula pero generando aumento de unas pocas decenas de grados a nivel macroscópico (Hipertermia). Este aumento de temperatura conduce a daños celulares irreversibles como la desnaturalización de proteínas y alteraciones en la membrana celular⁴. Este fenómeno ha sido llamado **Terapia Fototérmica Plasmónica**^{5,6}.

El **objetivo** de este proyecto fue evaluar teórica y experimentalmente la producción de calor del sistema ¹⁷⁷Lu-AuNP-RGD sumergido en diferentes tejidos (hígado, colon) al ser irradiado con luz láser de 532 nm.

Metodología

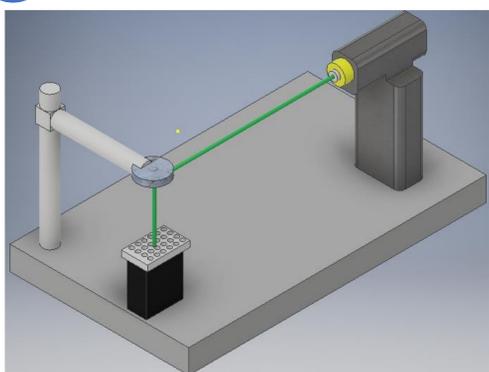
1 Obtención de las constantes dieléctricas de las AuNPs, tejido (Colon e Hígado), partiendo de los valores de los índices de refracción reportados por Johnson & Christy ¹. para longitudes de onda entre 450 y 700 nm.

2 Obtención teórica de los Coeficientes de absorción, dispersión y extinción de las AuNPs – Tejido y AuNPs – Agua mediante la teoría MIE.

$$C_{ext} = \frac{12\pi\omega R^3}{c_0} \frac{\epsilon_m^{3/2} \epsilon_2(\omega)}{[\epsilon_1(\omega) + 2\epsilon_m]^2 + \epsilon_2(\omega)^2} \quad C_{sca} = \frac{128\pi^4 R^6 \epsilon_m^2}{3\lambda^4} \left[\frac{(\epsilon_1(\omega) - \epsilon_m)^2 + \epsilon_2(\omega)^2}{(\epsilon_1(\omega) + 2\epsilon_m)^2 + \epsilon_2(\omega)^2} \right] \quad C_{abs} = C_{ext} - C_{sca}$$

3 Determinación experimental de la temperatura. Las siguientes muestras se colocaron en una placa de 96 pozos y se irradiaron las muestras con un láser de Nd:YAG (Q-smart 100, quantel) con pulsos de 5 ns a una longitud de onda de 532 nm (energía = 50 mJ/pulso) a una frecuencia de 5, 10 y 15 Hz por 6.5, 3.5 y 1.5 minutos para alcanzar una Densidad de Potencia total de 0.65 W/cm², como se muestra en la siguiente figura. La temperatura fue monitoreada por un termopar tipo K acoplado a una tarjeta ARDUINO, codificada para la toma de temperatura cada segundo.

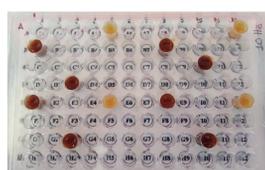
4 Análisis químico-estructural de las muestras antes y después de la irradiación, mediante TEM y UV-Vis.



Arreglo óptico del sistema



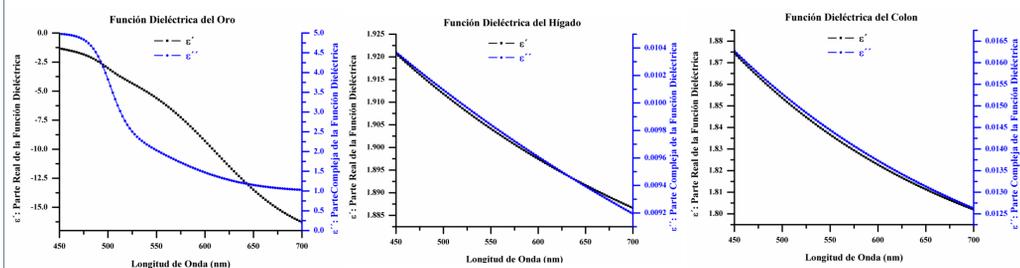
Láser Q-Smart 100



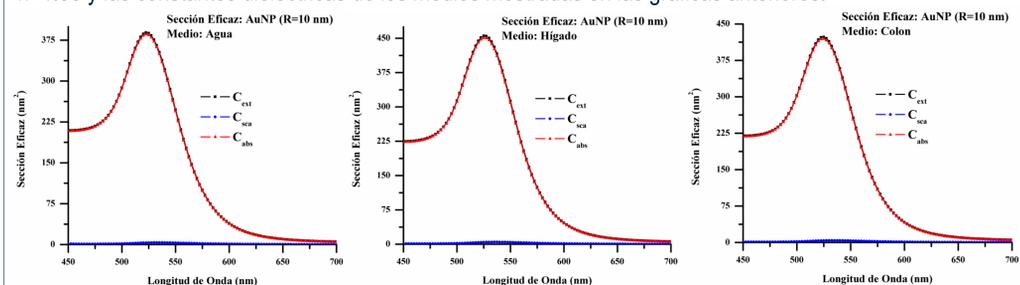
Muestras AuNPs –tejido

Resultados Teóricos

Las gráficas siguientes corresponden a las **funciones dieléctricas** de las AuNPs y de los tejidos.



Las gráficas siguientes corresponden a los C_{abs} , C_{sca} , y C_{ext} en agua y en tejido, obtenidas por simulación teórica de la teoría Mie, para un diámetro de 20 nm y considerando el índice de refracción del Agua como $n=1.33$ y las constantes dieléctricas de los medios mostradas en las gráficas anteriores.



Los resultados obtenidos de la simulación teórica concuerdan con los reportados por otros autores ^{5,6}. Los C_{abs} , C_{sca} , y C_{ext} son dependientes del tamaño de las nanopartículas, así cuando se aumenta el tamaño el efecto de dispersión aumenta mientras que la eficiencia de absorción es disminuida.

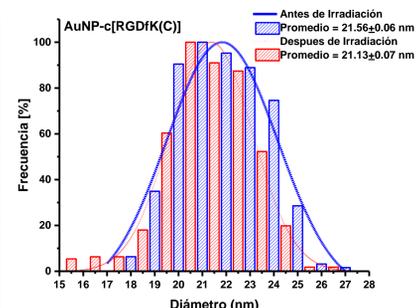
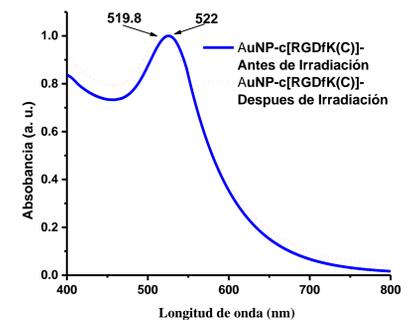
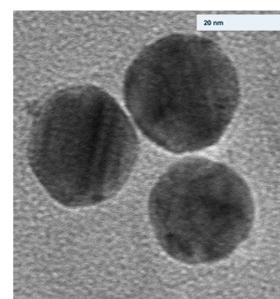
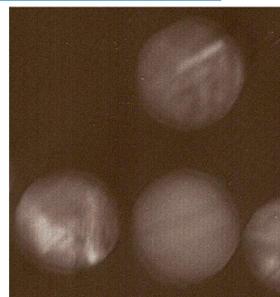
Resultados Experimentales

El **análisis estructural**

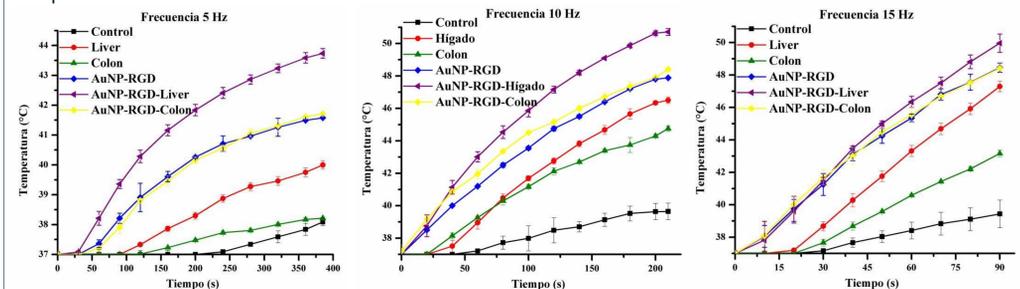
antes y después de la irradiación mostro que las nanopartículas de oro no pierden su forma esférica, y el tamaño después de la irradiación solo se ve modificado al rededor del 2 % de su tamaño original.

La resonancia del plasmón de superficie monitoreada por UV-Vis presenta un corrimiento a menor longitud de onda de 2.2 nm.

Como se puede observar las nanopartículas de oro no pierden sus propiedades de forma y tamaño, por lo que no pierden, ni se modifican sus propiedades ópticas.



Las gráficas siguientes muestran los resultados del monitoreo del **incremento de la Temperatura** de cada una de las muestras irradiadas a diferentes frecuencias, de las cuales se tiene mejor estabilidad en la temperatura con la frecuencia de 10 Hz.



Conclusiones

Los cálculos teóricos de los C_{abs} , C_{sca} , y C_{ext} mostraron que entre 96 y 98% del valor de C_{ext} se debe al C_{abs} y que los valores obtenidos por irradiación a 532 nm representan un 98% de los valores teóricos esperados. Los resultados del incremento de temperatura mostraron un incremento de al rededor de 13°C, temperatura suficiente para generar muerte celular. El incremento de temperatura mostro el siguiente patrón Hígado>Colon>Agua.

Referencias

[1] Johnson Peter B., Christy R. W. *Physical review B*, 6(12): 4370. (1972). [2] Ferro-Flores G. Et. al. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2(4):339-352 (2006). [3] Jiménez-Mancilla N.P. et al. *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 56(13): 663-671 (2013). [4] Andrés Carrillo-Cazares, et al. *Journal of nanomaterials*. Article ID 3628970 (2017). [5] Audrey Moores, Et. Al. *New Journal of Chemistry*, 30 (8), 1121-1132. (2006). [6] Huang X. et al.. *Lasers in Medical Science*, 23(3):217-28. (2008).

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, al programa de Cátedras CONACyT y al soporte financiero a través del proyecto CONACyT-SEP-CB-2016-286753. Este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos del ININ (LANIDER).