

LA BIOFOTÓNICA Y LOS MATERIALES NANOESTRUCTURADOS

BIOPHOTONICS AND NANOSTRUCTURED MATERIALS

J. P. Padilla-Martínez¹, W. A. García-Suastegui¹, L. C. Gómez-Pavón², C. Morán-Raya¹ y P. Zaca-Morán¹

¹Instituto de Ciencias

²Facultad de Ciencias de la Electrónica

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

*Autor de Correspondencia: zmoran_placido@icloud.com

Resumen

La biofotónica es una ciencia de reciente creación que emplea a los fotones (luz) para el estudio de sistemas biológicos. Los materiales nanoestructurados aplicados en la biofotónica han permitido el estudio de tratamientos médicos de manera no invasiva para conocer cómo los procesos orgánicos son afectados por la luz; así como para el diagnóstico y el tratamiento de algunas enfermedades. El propósito de este artículo es examinar en qué medida las nuevas ciencias y tecnologías se han combinado para la generación de conocimiento innovador con un impacto en la salud.

Palabras clave: Biofotónica, materiales nanoestructurados, óptica, luz, tejidos, fluorescencia, nanopartículas

Abstract

Biophotonics is a newly created science that uses photons (light) for the study of biological systems. Nanostructured materials applied in biophotonics have allowed non-invasive medical treatments to be studied to describe how organic processes are affected by light and to diagnose and treat a number of diseases. The aim of this paper is to examine the extent to which new sciences and technologies have been combined to generate innovative insights that have an impact on people's health.

Keywords: Biophotonics, nanostructured materials, optics, light, tissues, fluorescence, nanoparticles

Introducción

La óptica es la rama de la física que estudia la generación, propagación e interacción de la luz con la materia. Actualmente, la óptica esta revolucionando el campo de la medicina en todas sus áreas, tanto de diagnóstico como de tratamiento a través de un campo de estudio llamado *Biofotónica*. Este campo estudia la interacción de la luz (luz natural, láser, lámpara, etc.) con un material biológico (tejido, célula, hueso, etc.) así como la interacción o modificación de procesos biológicos específicos. Estas alteraciones o modificaciones son el resultado de la absorción de la radiación láser por moléculas fotorreceptoras, las cuales después de absorber la energía de la luz a una determinada longitud de onda, desencadenan un conjunto de respuestas a nivel molecular, celular o tisular. Cuando la luz interactúa con el tejido, parte de la luz es reflejada (reflexión difusa o especular) y parte de la luz es transmitida, como se observa en la Figura 1. Dependiendo de la longitud de onda, la luz puede penetrar el tejido con menor o mayor profundidad [1]. En la piel, entre mayor sea la longitud de onda, mayor será su penetración, como se observa en la Figura 2.

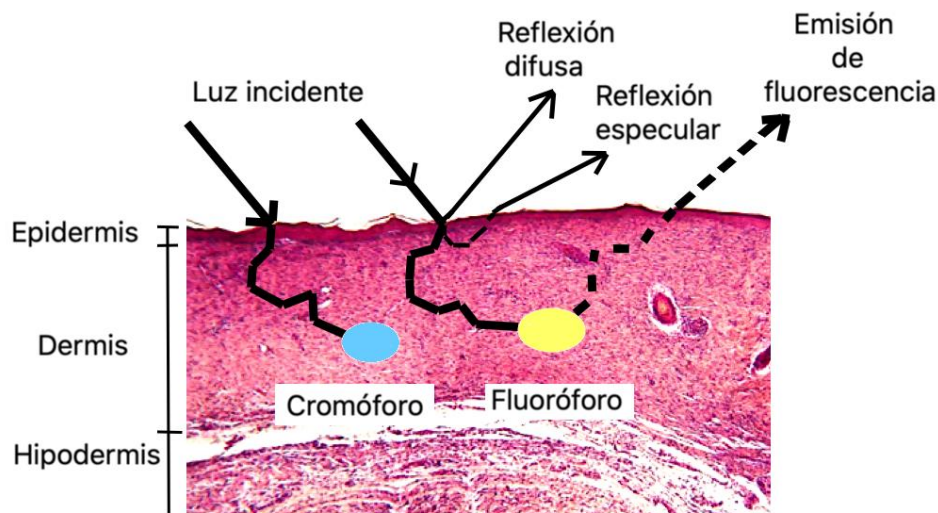


Figura 1: Interacción luz-tejido. Imagen histológica de la piel de una rata cortesía del Departamento de Biología y Toxicología de la Reproducción (ICUAP, BUAP).

Interacción radiación – tejido

Las longitudes de onda más utilizadas en el campo de la medicina son la luz roja (600-650 nm) e infrarroja (650 - 950 nm), debido a dos factores importantes: *i*) su mayor profundidad de penetración en el tejido y *ii*) su menor energía que poseen con respecto a la luz UV o a los rayos X, evitando daños celulares. Lo anterior se justifica porque la energía del fotón está dada por la fórmula $E_{\text{fotón}} = h\nu = hc/\lambda$, la cual está en términos de su frecuencia o de su longitud de onda, donde $h = 6.63 \times 10^{-34}$ Joules/seg, que es la constante de Planck, $c = 3 \times 10^8$ m/s, que es la velocidad de la luz en el vacío y λ es la longitud de onda de la luz medida en nanómetros (1nm= 10^{-9} metros). Por lo tanto, de acuerdo a la ecuación de la energía del fotón, *su energía incrementa cuando la longitud de onda disminuye* o dicho de otra manera, cuanto más corta sea la longitud de onda, mayor será su energía [2].

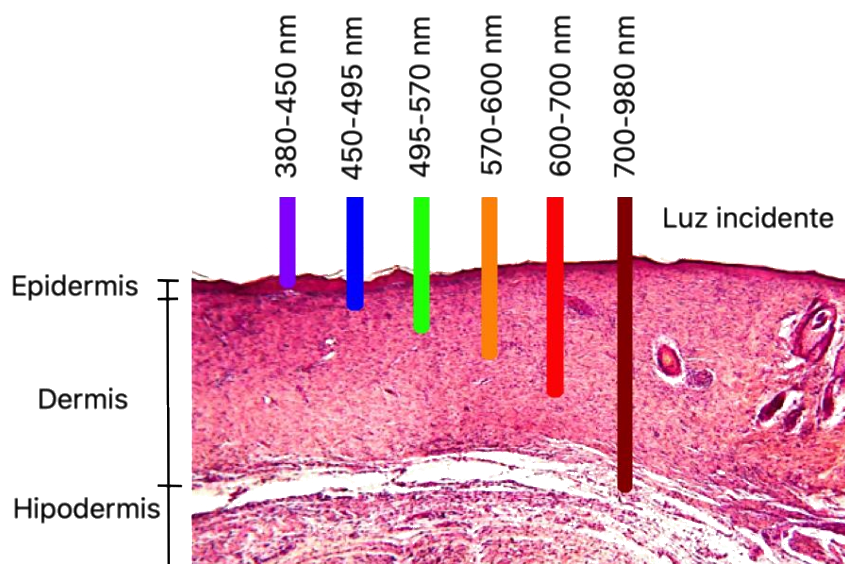


Figura 2: Representación esquemática de la profundidad de penetración de la luz en la piel. Imagen histológica de la piel de una ratona cortesía del Departamento de Biología y Toxicología de la Reproducción (ICUAP, BUAP).

Una vez que la luz penetra el tejido, ésta se esparce y puede ser absorbida por dos tipos de moléculas fotorreceptoras llamadas fluoróforos o cromóforos (ver Figura 1). Tras la absorción de la luz, se pueden llevar a cabo dos procesos dependientes del tipo de molécula: *i*) los fluoróforos después de su excitación pueden volver a su estado inicial emitiendo luz, fenómeno conocido como *fluorescencia intrínseca* o

endógena del tejido (Figura 1) [3-8] y *ii*) la energía de los fotones absorbidos por los cromóforos puede convertirse en otro tipo de energía, dando lugar a fenómenos *fotoquímicos* [9], donde se desencadenan diversas reacciones químicas entre las que podemos citar la fotoadición, fotofragmentación, la fotooxidación, etc.

En la piel, se han reportado algunos fluoróforos, por ejemplo, en las dos primeras capas de la piel (epidermis y dermis) se ha observado que el aminoácido esencial triptófano emite fluorescencia en una longitud de onda de 345 nm, cuando es excitado con luz a una longitud de onda de 295 nm [3-7]. En la dermis, se ha reportado fluorescencia de dos tipos de enlaces cruzados de colágeno (collagen cross-links), el primero digerible por pepsina y el segundo digerible por colagenasa. El primero emite fluorescencia a una longitud de onda de 395 nm y el segundo a 460 nm, cuando son irradiados a 335 nm y 370 nm, respectivamente. Por último, se ha encontrado que la elastina (también presente en la dermis), emite fluorescencia a 520 nm cuando es excitada a 460 nm [3-7]. La fluorescencia del triptófano, ha sido reportada en procesos como la proliferación celular, en el envejecimiento y fotoenvejecimiento, así como para supervisar el proceso de cicatrización de heridas cutáneas para determinar el cierre de la lesión.

Si la densidad de energía (cantidad de energía depositada sobre un área en un determinado tiempo) con la que se irradia el tejido es muy grande, se produce un calentamiento en la zona irradiada y sus alrededores dando lugar a efectos *fototérmicos* como: vaporización, carbonización, coagulación e hipertermia (Figura 3). También pueden ocurrir efectos como la desnaturalización de proteínas, alteraciones estructurales o necrosis. En la última década, numerosas investigaciones en biofotónica se están enfocando en hallar nuevas terapias contra el cáncer o bien, mejorar las ya existentes, a través del **desarrollo de nanomateriales biocompatibles**.

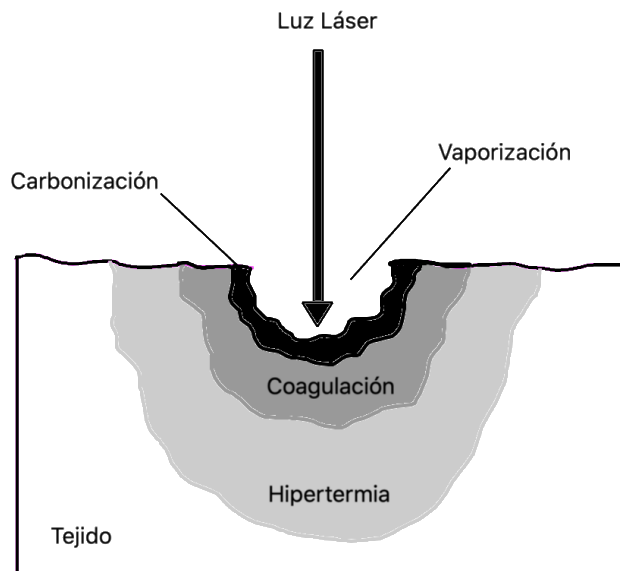


Figura 3: Efectos fototérmicos provocados por una fuente de radiación.

Materiales nanoestructurados

Los nanomateriales o materiales nanoestructurados son partículas de materia con dimensiones diminutas de 100 nm a menos, entre las que sobresalen las nanopartículas (Figura 4). Este tipo de estudio involucra un análisis netamente fisicoquímico, relacionado con la síntesis y caracterización de las nanopartículas y luego de estos estudios, se realizan investigaciones de corte biológico donde se evalúa la biocompatibilidad y la toxicidad en cultivos celulares para su posterior estudio *in vivo*. Entre las aplicaciones en biofotónica que se han beneficiado del uso de nanopartículas podemos citar la terapia fotodinámica y la terapia fototérmica [10-16].

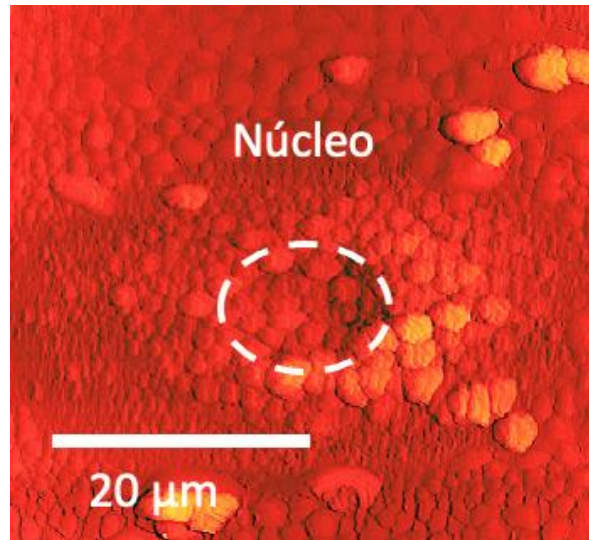


Figura 4. Nanopartículas de Zinc fotodepositadas sobre el núcleo de una fibra óptica. Imagen cortesía del Laboratorio de Láseres y Fibras Ópticas del Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales (ICUAP-BUAP).

Nanopartículas y su uso en terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica [13,14] es un tratamiento moderno sin efectos secundarios importantes, que consiste en la inyección a nivel intravenoso de un fármaco fotosensible, el cual es llamado comúnmente fotosensibilizador. Este fotosensibilizador es activado a nivel superficial aplicando luz sobre la zona a tratar. Su ventaja consiste en la posibilidad de localización del efecto citotóxico sobre las células objetivo, por ejemplo, las células cancerosas, sin afectar los tejidos sanos y sin recurrir a la cirugía. Su desventaja es que sólo se puede aplicar a tumores superficiales, ya que la luz apenas puede atravesar unos pocos milímetros de los tejidos vivos.

En la terapia fotodinámica, las nanopartículas se están utilizando como un sofisticado caballo de Troya para eliminar tumores cancerosos. Las características de estos materiales han sido utilizadas en aplicaciones de procesos físicos y químicos del cuerpo humano, para hacerlas llegar camufladas hasta el interior de las células cancerosas y liberar el fotosensibilizador [14]. Una vez que el fotosensibilizador es liberado, éste es activado mediante la absorción de radiación (luz) a una

determinada longitud de onda para formar especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) como oxígeno singlete, agua oxigenada y radicales OH, las cuales son capaces de destruir las células cancerígenas [13,14]. Por otro lado, la terapia fototérmica no requiere de oxígeno para destruir las células, sino que utiliza el calor generado por las nanopartículas debido a la absorción de luz a la longitud de onda de operación. Además, puede ocasionar la desnaturalización de proteínas, efectos de fotocoagulación, vaporización o carbonización cerca de la zona en donde las nanopartículas se acumulan [15, 16].

Aunque existen reportes de daños celulares debido a la exposición con nanopartículas metálicas [17], actualmente todavía no se comprenden completamente los efectos que producen o pueden producir las nanopartículas (debido a su tamaño, composición química, porosidad, estructura cristalina, propiedades de superficie (carga) y solubilidad) al interactuar con diferentes sistemas biológicos. Por otra parte, se ha observado que las propiedades de las nanopartículas ya sean ópticas, fisicoquímicas, térmicas, eléctricas o magnéticas, cambian significativamente al interactuar con la luz [16]. Estos hechos ponen en evidencia que las nanopartículas tienen mucho que ofrecer al campo de la biología, medicina y en la biofotónica, especialmente al mejoramiento de estas fototerapias.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo proporcionado por el FOINS - CONACyT de Fronteras de la Ciencia No. 2319 y a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de posgrado (VIEP) 100426688-VIEP2019 para la realización de este proyecto.

Referencias

- [1] <https://healthywavemat.com/photon-light-therapy-ezp-24>
- [2] Hecht. (2000). *Óptica*. Madrid: Addison Wesley.
- [3] Juan Pablo Padilla-Martinez, William Lewis, Antonio Ortega-Martinez, Walfre Franco, "Intrinsic fluorescence and mechanical testing of articular cartilage in human patients with osteoarthritis." *Journal of Biophotonics* 05/2017. DOI:10.1002/jbio.201600269
- [4] William Lewis, Juan Pablo Padilla-Martinez, Antonio Ortega-Martinez, Walfre Franco, "Changes in endogenous UV fluorescence and biomechanical stiffness of bovine articular cartilage after collagenase digestion are strongly correlated" *Journal of Biophotonics*, 1–8 (2016). DOI 10.1002/jbio.201600093
- [5] Padilla-Martinez, J. P., Wang, R. and Franco, W. (2016), Evaluation of cell and matrix mechanics using fluorescence excitation spectroscopy: Feasibility study in collagen gels containing fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine*. doi: 10.1002/lsm.22501
- [6] J.P. Padilla-Martinez, A. Ortega-Martinez, W. Franco, "The endogenous fluorescence of fibroblast in collagen gels as indicator of stiffness of the extracellular matrix ", *Proc. SPIE* 9710, *Optical Elastography and Tissue Biomechanics III*, 971005 (2016).
- [7] Ying Wang, Antonio Ortega-Martinez, Juan Pablo Padilla-Martinez, et al. "In vivo assessment of wound re-epithelialization by UV fluorescence excitation imaging ", *Proc. SPIE* 10037, *Photonics in Dermatology and Plastic Surgery*, 100370R (February 6, 2017).
- [8] Ralph S. Dacosta, Brian C. Wilson and Norman E. Marcon, "Spectroscopy and fluorescence in esophageal," *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Vol. 20, No. 1, pp 41-57, 2006.
- [9] Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Mar; 32(1):41-52.
- [10] Jennifer L. West and Naomi J. Halas, "Engineered Nanomaterials for Biophotonics Applications: Improving Sensing, Imaging, and Therapeutics," *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2003, Vol. 5, 285-92.
- [11] O.V. Salata, "Applications of Nanoparticles in biology and medicine," *Journal of Nanobiotechnology* 2004, 2:3.

- [12] Enhua H. Zhou, et al. "Assessing the impact of engineered nanoparticles on wound healing using a novel in vitro bioassay," *Nanomedicine (Lond)* 2014; 9(18): 2803–2815.
- [13] Dennis E.J.G.J. et al., "Photodynamic therapy for cancer," *Nature Reviews Cancer* 3, 380-387 (2003).
- [14] Eun Ji Hong, Dae Gun Choi, Min Suk Shim, "Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials," *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Volume 6, Issue 4, pp 297-307 (2016).
- [15] Ivan H. et. al., "Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles," *Cancer Letters* Vol. 239, Issue 1, (2006).
- [16] Xiaohua Huang and Mostafa A. El-Sayed, "Gold nanoparticles: optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy," *Journal of Advanced Research* (2010) 1, 13–28.
- [17] Wan R, Mo Y, Feng L, Chien S, Tollerud DJ, Zhang Q. DNA Damage Caused by Metal Nanoparticles: the Involvement of Oxidative Stress and Activation of ATM. *Chemical Research in Toxicology*. 2012;25(7):1402-1411. doi:10.1021/tx200513t.