

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA INVESTIGACIÓN CONTRA EL CÁNCER

Melina Tapia

Resumen

Actualmente el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muertes por enfermedad a nivel internacional mientras que en México entre es la primera causa de muertes de mujeres con un 12.6% y la cuarta en hombres con un 6.4% entre jóvenes de 15 y 29 años de edad, mientras que en adultos entre los 30 y 59 años de edad, el cáncer se convierte en la tercera causa de muerte con un 11.3% en hombres y el 13.9% en mujeres. Con la finalidad de desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamientos, algunos de los investigadores en áreas de medicina, genética y biología celular, entre otras, han llegado a la conclusión de que el cáncer al ser una enfermedad multifactorial, debe ser estudiada a partir de diversos enfoques, pasando así de un estudio meramente biológico a uno que incorpore propiedades estructurales y mecánicas de las células, por lo cual durante los últimos años se han desarrollado metodologías multidisciplinarias que reúnan los avances biológicos así como tecnológicos tales como la nanotecnología.

Hoy por hoy la nanotecnología ha proporcionado herramientas capaces de observar estructuras a resolución nanométrica y con la opción de analizar las propiedades físicas y mecánicas de los materiales a esta escala. Tal es el caso de los microscopios de barrido por efecto sonda (Scanning Probe Microscopy –SPM-), los cuales pueden ser empleados en condiciones ambientales y en medios líquidos, permitiendo así el estudio de material biológico como es el caso de las células cancerosas.

La incorporación de la nanotecnología es un campo relativamente joven, por lo que ha sido necesario realizar adaptaciones a los equipos y desarrollar nuevas metodologías dirigidas al estudio del material biológico. Por lo anterior en el presente trabajo se muestra la forma en que la nanotecnología está siendo aplicada en México para conocer detalles de la estructura y propiedades de las membranas plasmáticas de las células cancerosas, mediante el empleo de la microscopía de fuerza atómica (Atomic Force Microscopy), así como las expectativas a futuro que pueden desarrollarse a partir de estos resultados.

Palabras Clave: Nanotecnología, Microscopía de fuerza atómica, membrana celular y células cancerosas.

Introducción

La nanotecnología es una nueva rama de la ciencia, la cual en términos generales se especializa en estudiar y manipular los átomos de las cosas. Este término fue acuñado por primera vez en 1959 por el físico Richard Feynman, al expresar que los problemas del área de la física, química y biología podían ser resueltos si fuéramos capaces de ver lo que estamos haciendo a nivel atómico¹. Esta reflexión fue retomada por el tecnólogo Eric Drexler en 1980, al insinuar la posibilidad de crear sistemas de ingeniería a escala molecular, ya que él declaraba que “Todo tiene que ver con la forma en que están ordenados los átomos: carbón y diamantes, arena y procesadores de computadora, cáncer y tejido sano son ejemplos de pares de materiales constituidos por los mismos átomos, sin embargo las variaciones en el orden de esta han diferenciado lo barato de lo caro y lo sano de lo enfermo”².

Es a partir de estas ideas que los avances en el desarrollo de la Nanotecnología ha proporcionado a la sociedad una serie de nuevos productos capaces de auxiliarnos en la resolución de problemas propios del actual estilo de vida o simplemente se han convertido en herramientas que nos facilitan las actividades cotidianas. Sin embargo la nanotecnología no solo nos proporciona mayor portabilidad y capacidad en equipos electrónicos, tales como las computadoras, televisores o teléfonos celulares, también nos ha proporcionado herramientas útiles para el estudio de enfermedades, como el cáncer.

La incorporación de la nanotecnología a los esfuerzos por luchar contra esta enfermedad se debe a la preocupación internacional por el incremento de la incidencia del cáncer, ya que actualmente es la principal causa de mortalidad, al atribuírsele 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007 mientras que en México representó la tercera causa de muerte entre las mujeres con 35 303 defunciones (15.4%) y en los hombres fue la cuarta con 33 509 muertes (11.8%). Por lo anterior la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015 en el mundo³ [Figura 1]. En tal sentido, la OMS propone seis módulos de acción⁴ como medidas efectivas para controlar el avance de la enfermedad a nivel mundial, entre las cuales figura la **detección temprana**, con el fin de mejorar la detección, pues el cáncer es una enfermedad tratable y curable si se inicia el tratamiento en etapas tempranas.

Problemática

La detección temprana del cáncer se dificulta dado que al inicio de la transformación neoplásica, no puede detectarse con claridad la presencia de células cancerosas, sin embargo el tejido ya ha sufrido una serie de alteraciones, las cuales son menos perceptibles. Por consiguiente, no es posible la identificación del padecimiento hasta la siguiente etapa de la enfermedad, donde las células cancerosas presentan una serie de alteraciones mayores, tanto en su función como en su morfología [Figura 2]. Como una esperanza ante esta problemática, en la última década se ha descubierto que la membrana celular puede funcionar como un indicador de enfermedad, ya que la membrana no constituye solo una barrera física que delimita a la célula, también es responsable de una gran variedad de funciones de regulación celular, ya que es capaz de catalizar varios procesos metabólicos, por lo cual la superficie de la membrana refleja estas alteraciones.

En el caso de las células que sufren transformación neoplásica, se presentan cambios que afectan la naturaleza fosfolipídica de la bicapa, como resultado de la actividad aumentada de las enzimas proteolíticas secretadas hacia el medio, aunado al hecho de que las células transformadas generalmente poseen nuevas proteínas en la superficie celular, generando importantes cambios estructurales en las membrana neoplásicas.

Dado que el estudio de membranas celulares demanda una serie de condiciones muy específicas⁵ es en este punto donde la nanotecnología ha tenido cabida, permitiendo el análisis de esta enfermedad desde una nueva perspectiva, la cual está orientada al conocimiento de las características biomecánicas y ultraestructurales de las membranas celulares⁶.

La Propuesta. Nanotecnología en Acción: *La Microscopía de Fuerza Atómica*

Este nuevo enfoque se da gracias al empleo de herramientas nanotecnológicas como la microscopía de fuerza atómica (AFM), la cual permite el estudio microtopográfico de las superficies generando imágenes tridimensionales de alta resolución al tiempo que es

capaz de detectar la presencia de fuerzas conductivas, así como las propiedades mecánicas tales como adhesividad, dureza, elasticidad y resistencia, sin alterar o dañar la superficie de la muestra⁷.

A pesar de que en sus inicios la AFM fue diseñada para realizar estudios de superficies en material inorgánico, por las características y alcances que posee este tipo de microscopía, en 1998 se empleó por primera vez en análisis de material biológico en un estudio en el cual se destaca la medición de fuerzas de interacción en la superficie celular, el tiempo en que presenta adhesión celular, la influencia del pH, fuerzas iónicas, efectos en presencia de distintos sustratos, cómo afecta durante el ciclo de vida de la célula las condiciones de crecimiento y los efectos de pérdida de adhesión^{8,9}. Otros estudios que se han realizado es la medición de propiedades mecánicas de la célula, enfocándose en la integridad física de la célula, dependiendo de las condiciones del medio y a la actividad en los distintos estadios celulares. Mediante la medición de las propiedades mecánicas de la célula (rigidez, plasticidad y viscoelasticidad), pueden determinarse los cambios que ocurren en determinadas condiciones y así, en un futuro, se podrá conocer el papel de cada elemento del citoesqueleto¹⁰. También ha incurrido en la cuantificación de fuerzas de enlace en las interacciones entre proteínas, células, complejos ligando-receptor y célula-sustrato¹¹.

La Investigación en México

Dado que la AFM es una microscopía relativamente nueva y orientada al análisis de materiales inorgánicos, es necesario el desarrollo de nuevas metodologías aplicables al material biológico. Por lo que uno de los primeros resultados obtenidos es el desarrollo de sustratos modificados, a partir del empleo de monocapas metálicas nanométricamente planas, capaces de resistir el proceso del cultivo celular sin que pierdan las características requeridas para su análisis por AFM¹².

Ya determinado los sustratos en los que se pueden realizar los cultivos celulares, para su posterior análisis por AFM, se seleccionaron líneas celulares de cáncer de mama (CaM)

y cáncer cervicouterino (CaCu), debido a que son la primera y segunda causa de defunciones en mujeres en México por padecimiento neoplásico⁴.

Al observar estos grupos celulares por AFM, se ha podido identificar a las estructuras principales de la célula (núcleo y el nucléolo y la región citoplásmica), partiendo de áreas de análisis de $90 \times 90 \mu\text{m}$ y se han obtenido datos morfométricos del volumen celular, por medición directa de las células, lo que en el caso del volumen del núcleo presenta, al parecer una relación con el grado de malignización [Figura 3]. Se ha logrado la obtención de imágenes de alta resolución de hasta $1 \times 1 \mu\text{m}$ de área sobre la superficie de la membrana celular, observando la presencia de invaginaciones y aglomerados de origen proteico. Estas diferencias de rugosidad de la superficie de membranas y el número de invaginaciones, fueron obtenidas por análisis de perfil topográfico membranal y denotan que las membranas de células cancerosas son más inestables estructuralmente y por consiguiente más fluidas, debido al incremento de velocidad que realiza para obtener alimento de su entorno, para así poder sostener su descontrolada multiplicación. Otro parámetro que ha sido evaluado es su capacidad de adhesión, la cual es menor a la de una célula normal¹³ [Figura 4].

Durante los estudios realizados, no solo se han podido determinar diferencias entre células cancerosas y no cancerosas, también se pueden ver las diferencias entre distintos tipos de cáncer y entre cánceres altamente agresivos (llamados metastáticos) y los que no lo son.

Expectativas

A partir de estos resultados se tiene la certeza de que este tipo de investigación en el área nanomédica, podrá arrojar una gran cantidad de nueva información acerca de la estructura de las membranas celulares y que esto podría emplearse en un futuro como un parámetro más de detección en etapas tempranas de la enfermedad. Uno de los puntos en los que se está trabajando es el poder realizar análisis estructurales a nivel nanométrico¹⁴ de la membrana plasmática en condiciones fisiológicas, con el objetivo de conocer su comportamiento, así como su reacción ante los medicamentos, en un ambiente más cercano al que tendría estando dentro del organismo. Algunos de los inconvenientes del estudio de células vivas por AFM son: 1) La molécula blanco se pierde fácilmente en la membrana celular, 2) Las moléculas pueden

presentar una baja densidad al presentar una sucesión de interacciones, y 3) La punta del microscopio puede contaminarse con desechos celulares durante el análisis¹⁵, entre otros por lo cual también se está trabajando en el desarrollo de metodologías de visualización y análisis en células vivas.

Bibliografía

1. González H. J., (2004), La revolución científica de los materiales avanzados, *Ciencia y Desarrollo*, 30, 178, 34-54.
2. Drexler E., (1986), Engines of Creation. The ERA of Nanotechnology, *Ed. Oxford*, 1er Ed., England.
3. Organización Mundial de la Salud (2009). *Cáncer. Nota descriptiva N°297*. Revisado el 6 de enero de 2009 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
4. Organización Mundial de la Salud (2009). *Día Mundial contra el Cáncer*. Revisado el 8 de enero de 2009 en: http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/es/index.html
5. Freshney Ian R. (1994), *Culture of Animal Cells: A manual of basic technique*, 4 ed., Wiley-Liss.
6. Sergei N. Magonov, Myung-Hwan Whangbo, (1996), *Surface Analysis with STM and AFM: Experimental and theoretical aspects of image analysis*. Weinheim; New York; Basel; Cambridge;Tokio:VCH.
7. Binnig G., Quate C.F. & Gerber Ch., (1986), Atomic Force Microscope, *Physical Review Letters*, 56, 9, 930-933.
8. Morris V.J., Kirby A.R. & Cunnig A.P., (1999), *Atomic Force Microscopy for Biologists*. 1er ed., *Imperial College Press*.
9. Camesano T.A., Natan M.J., Logan B.E., (2000), Observation of Changes in Bacterial Cell Morphology Using Tapping Mode Atomic Force Microscopy, *Langmuir*, 16, 4563-4572.
10. Sagvolden G., Giaever I., Pettersen E.O., and Feder J., (1999), Cell adhesion force microscopy, *Biophysics*, 96, 2, 471-476.
11. Petri P., Lehenkari, Guillaume T., Charras, Sephen A., Nesbitt y Mike A. Horton, (2000), New technologies in scanning probe microscopy for studying molecular interactions in cells, *Cambridge University Press*.

12. Tapia Tapia M., (2005), *Análisis Microtopográfico de la Línea Celular HeLa por Microscopia de Fuerza Atómica*, Disertación de Maestría no publicada, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, Distrito Federal.
13. Tapia T.M., Ramón G.E., Batina N., (2007), Nanoestructura y propiedades de la membrana plasmática de células HeLa por microscopia de fuerza atómica (AFM), *Respyn-Revista Salud Publica y Nutrición*, 7, 1-11.
14. Velegol S.B., Pardi S., Li X., Velegol D. y Logan B.E., (2003), AFM Imaging Artifacts due to Bacterial Cell Height and AFM tip Geometry, *Langmuir*, 19, 851-857.
15. Simon A., Cohen-Bouhacina T., Porté M.C., Aimé J.P., Amédée J., Bareille R. y Baquery C., (2003), Characterization of Dynamic Cellular Adhesión of Osteoblasts Using Atomic Force Microscopy, *Wiley-Liss Interamericana*, 54, 36-47.

IMÁGENES

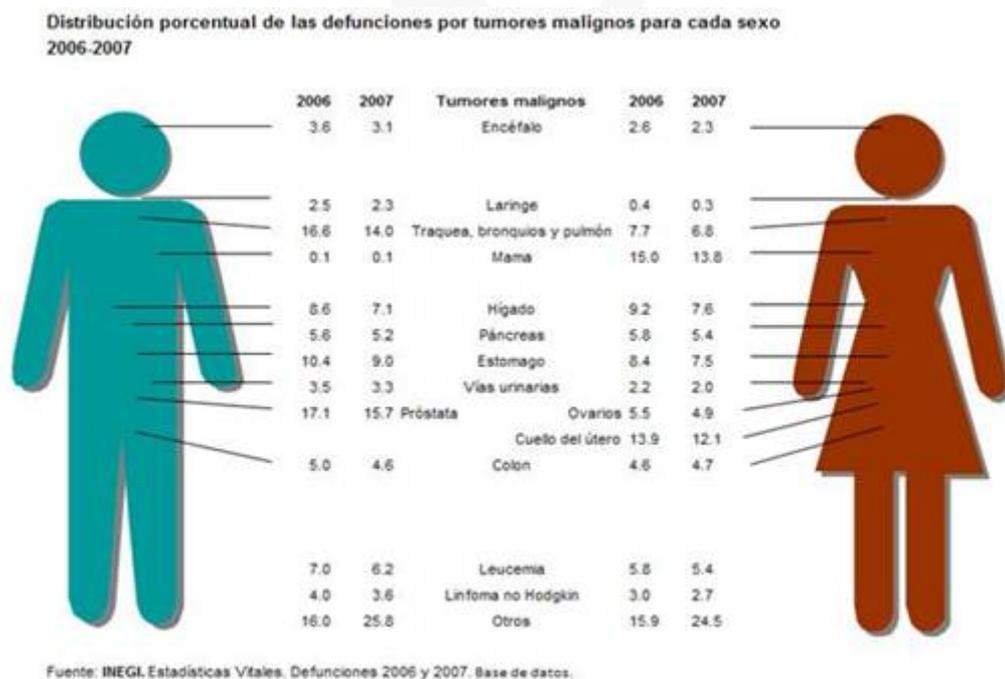


Figura 1. Incidencia de muerte en México por distintos tipos de cáncer en mujeres y hombres hasta el 2007.

Normal	Cáncer	
		Grandes cantidades de células de forma irregular dividiéndose
		Núcleos grandes de forma variable
		Volumen citoplasmático pequeño en relación a los núcleos
		Variación en el tamaño y forma de las células
		Pérdida de las características de células especializadas normales
		Arreglo desorganizado de células
		Límites del tumor deficientemente definidos

Figura 2. Comparación de características morfológicas de células normales y cancerosas en las primeras etapas de la enfermedad. Estas diferencias se dan una vez que ha ocurrido la transformación neoplásica.

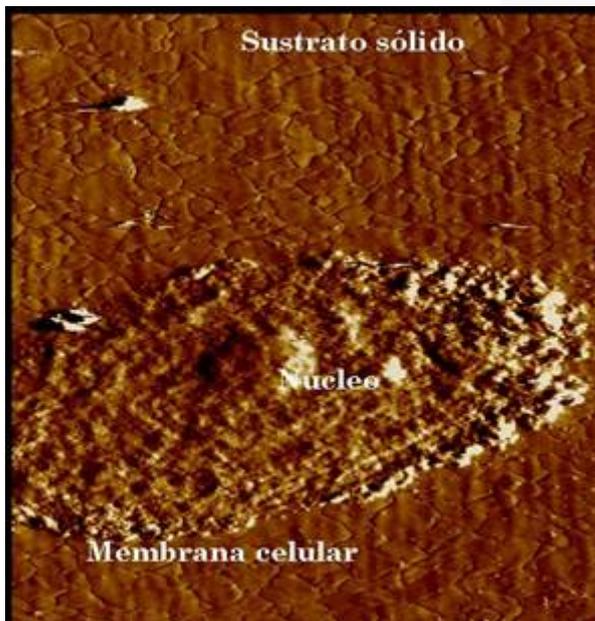


Figura 3. Imagen de célula completa de cáncer cervicouterino por microscopía de fuerza atómica. La célula mide $68\mu\text{m}$ de largo, $32\mu\text{m}$ de ancho con una altura de $2.7\mu\text{m}$.

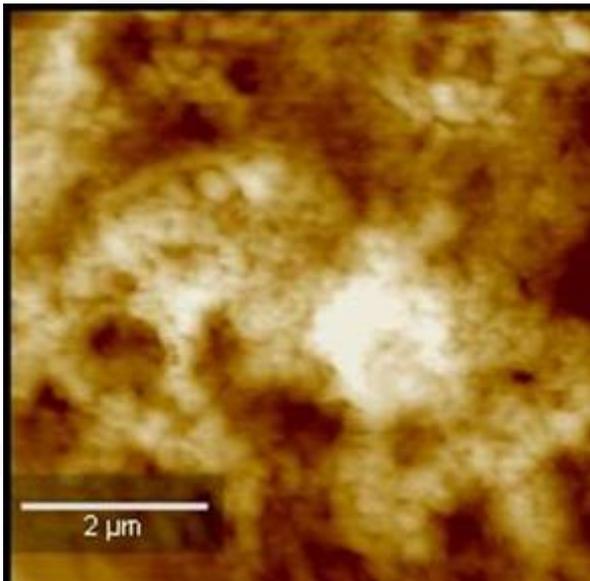


Figura 4. Imagen de superficie de la membrana plasmática de célula de cáncer cervicouterino por microscopía de fuerza atómica. Se observa la textura de la superficie de membrana como pequeñas subestructuras ovaladas en toda la superficie.

[Melina Tapia Tapia](#)

Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Iztapalapa, México Distrito Federal. Miembro de Laboratorio de Nanotecnología e Ingeniería Molecular, del Departamento de Química de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería (DCBI) y alumna del doctorado en Biología Experimental perteneciente a la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, México.