

Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer *Inorganic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy*

Carlota Ramos Casanova, Marina Llenas Martínez, Stefania Sandoval i Gerard Tobías Rossell
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Resum: La investigació de les nanopartícules en biomedicina ha registrat un interès creixent en els últims anys ateses les prometedores propietats que tenen per al diagnòstic i el tractament del càncer. En aquest article s'exposen els mecanismes d'actuació d'aquest tipus de nanomaterials contra les cèl·lules tumorals i les estratègies de disseny per a millorar-ne l'eficàcia. També s'exploren els principals tipus de nanopartícules inorgàniques que han destacat per les seves característiques en el camp de l'oncologia.

Paraules clau: Nanopartícules, tumors, càncer, tractament, diagnòstic.

Abstract: Research on nanoparticles in biomedicine has aroused growing interest in recent years due to their promising properties for cancer diagnosis and therapy. This paper discusses the mechanisms of action of this type of nanomaterials in relation to tumor cells, as well as the design strategies to improve their performance. The main types of inorganic nanoparticles that have stood out for their characteristics in the field of oncology are also presented.

Keywords: Nanoparticles, tumors, cancer, therapy, diagnosis.

Introducció

El càncer és la segona causa de mort a escala mundial i es calcula que, només el 2018, va ser responsable d'unes 9,6 milions de morts arreu del món [1]. Malgrat els esforços realitzats en termes de prevenció i per millorar el tractament de la malaltia, aproximadament una de cada sis morts a escala global és deguda al càncer, un 70% de les quals són produïdes en països de renda mitjana i baixa [1]. Els tractaments convencionals inclouen la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia. Són mètodes generalment invasius o que malmeten teixit sa. En el cas de la quimioteràpia, hi ha una distribució poc específica al llarg del cos, fet que comporta l'aparició de nombrosos efectes secundaris i restringeix la quantitat de fàrmac administrable al pacient. És per això que des de fa uns anys ha anat creixent un gran interès pel disseny de noves tecnologies que permetin dirigir el fàrmac de manera selectiva a les cèl·lules diana (en el cas del càncer, a les cèl·lules tumorals), per disminuir al màxim el nombre de cèl·lules sanes afectades i millorar l'especificitat del tractament [2]. Aquesta estratègia permet aconseguir la concentració adient al punt on es vol actuar, administrant una quantitat de fàrmac menor, per reduir l'aparició d'efectes secundaris i millorar la qualitat de vida dels pacients [3].

L'ús de la nanotecnologia està suposant un gran avenç en el diagnòstic i el tractament del càncer. Les nanopartícules (NP) emergeixen com a plataformes ideals per a l'encapsulació de fàrmacs i el seu alliberament posterior, no només per la seva acumulació específica en tumors i la captació activa en cèl·lules [4], sinó també per la biocompatibilitat i la possible biodegradabilitat dels materials que les componen. Actualment, s'estan investigant NP amb matrius tant orgàniques com inorgàniques, amb aplicacions específiques en funció de la mida, la morfologia i la naturalesa química, fet que obre un ventall de possibilitats per tractar diversos tipus de malalties. La figura 1 mostra alguns exemples de nanomaterials que s'exploren activament avui dia, amb propietats com a agents efectius per al diagnòstic i el tractament del càncer.

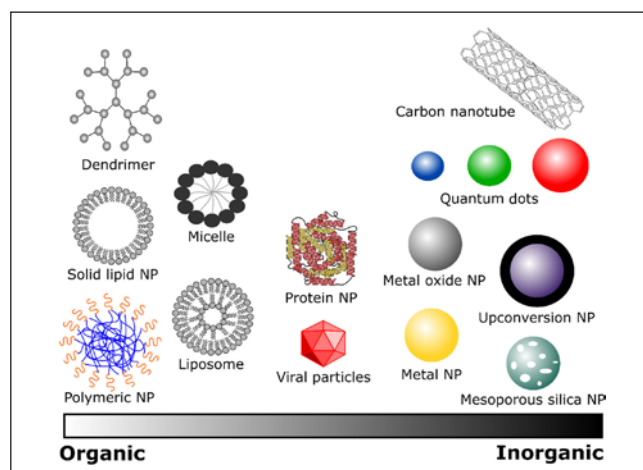


FIGURA 1. Tipus de nanomaterials amb aplicacions potencials per al diagnòstic i el tractament del càncer [5]. Reproduït d'Elsevier Ltd. 2019, sota llicència CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>).

Les NP presenten avantatges clars respecte a l'administració convencional de fàrmacs. La integració del principi actiu en nanomaterials ofereix una protecció contra la degradació prematura i la interacció amb l'entorn biològic. A més, les NP augmenten l'absorció de fàrmacs en el teixit diana, permeten un millor control de la farmacocinètica i del perfil de distribució del fàrmac en el teixit i milloren la penetració intracel·lular [6].

Aquest article se centra a explorar la síntesi i l'ús dels diferents tipus de nanopartícules inorgàniques emprats en el diagnòstic i el tractament del càncer: NP metàl·liques i d'òxids metàl·lics, punts quàntics, NP de conversió ascendent, NP de sílice mesoporosa i nanomaterials de carboni. No s'hi aborden les NP orgàniques, perquè ja es van explorar parcialment en un treball previ publicat en aquesta mateixa revista [7]. En el present treball s'exposen també els mecanismes d'acumulació de les NP a les cèl·lules tumorals i d'alliberament dels fàrmacs un cop són dins la cèl·lula.

Distribució i acumulació de nanopartícules i alliberament controlat de l'agent actiu

Administració i biodistribució

Els fàrmacs poden entrar al cos per via oral, intravascular, transdèrmica o pulmonar, per arribar a la zona que s'ha de tractar [8]. En el cas del càncer, a més, hi ha la possibilitat d'una administració intratumoral. La via oral és la més simple de totes: les NP arriben a l'estómac i són absorbides a l'intestí, i d'allà seguidament entren al torrent sanguini. Tot i ser una via no invasiva, presenta diversos reptes, ja que la partícula ha de poder aguantar el pH fortament àcid de l'estómac i la mucosa intestinal del pacient ha d'estar en bones condicions. La via d'administració oral, junt amb la intravascular, presenten inherentment un efecte sistèmic més ràpid que altres vies, perquè les NP s'escampen per tot l'organisme a través del torrent sanguini. Aquesta característica, tanmateix, pot comportar que generin una toxicitat sistèmica [8]. Les NP en circulació han de superar diverses barreres fisiològiques per a poder transportar de manera controlada el fàrmac des del punt d'administració fins a les cèl·lules diana. La degradació, la captura per macròfags del sistema reticuloendotelial (RES, de l'anglès *reticuloendothelial system*), l'emascament de pro-

teïnes o l'acumulació en punts del cos no desitjats són alguns dels obstacles que cal vèncer durant el transport de les partícules a través del torrent sanguini [9]. El comportament del nanomaterial enfront d'aquests fenòmens està directament relacionat amb la seva geometria, mida o càrrega de superfície, així com amb la seva composició química; tot això en dicta la biodistribució i l'acumulació a l'organisme [10].

Les administracions transdèrmica, pulmonar i intratumoral són vies d'acció local que no requereixen que les NP passin al sistema circulatori i s'acumulin posteriorment a la zona per tractar. La via transdèrmica, en forma de pegats o cremes, és una via no invasiva amb una gran superfície per a l'administració. No obstant això, no només pot produir irritació local, sinó que també pot donar lloc a una translocació cap al sistema circulatori. Els mateixos inconvenients poden aparèixer en l'administració pulmonar mitjançant inhaladors o aerosols. Aquesta via, a més, pot resultar perillosa si es formen agregats de NP, ja que poden taponar els capil·lars dels pulmons i provocar l'asfíxia del pacient. D'altra banda, però, presenta l'avantatge distintiu que evita el pas de les partícules al fetge [8]. Finalment, la via intratumoral possibilita l'accés directe a les cèl·lules objectiu, sempre que no es produeixi una degradació de les NP i que la captació i la distribució intracel·lulars siguin satisfactòries [9].

Mecanismes d'acumulació de NP en cèl·lules tumorals

Les nanopartícules s'acumulen a les cèl·lules tumorals a través de dos tipus de mecanismes: de direccionament (*targeting*) passiu i actiu (figura 2).

El direccionament passiu es basa principalment en l'efecte de permeabilitat i retenció millorades (EPR, de l'anglès *enhanced permeability and retention effect*). En un tumor, la ràpida proliferació de les cèl·lules cancerígenes motiva la formació de nous vasos sanguinis (angiogènesi) i el desviament de vasos ja existents per al subministrament d'oxigen i nutrients suficients. D'això en resulta un desequilibri dels reguladors angiogènics, que provoca que els vasos al voltant del tumor presentin una arquitectura desorganitzada i nombrosos porus a l'endoteli. Aquests espais o fenestracions entre les cèl·lules endotelials afavoreixen que els vasos tumorals siguin més permeables i permeten que les macromolècules o nanoparti-

cules que circulen pel torrent sanguini puguin extravasar-se i acumular-se a la matriu del tumor. D'altra banda, el creixement accelerat del teixit tumoral ocasiona un deteriorament del drenatge limfàtic, que condueix a un augment de la retenció de les nanopartícules acumulades en aquest teixit. L'efecte EPR, doncs, descriu la suma de tots aquests factors [11-14].

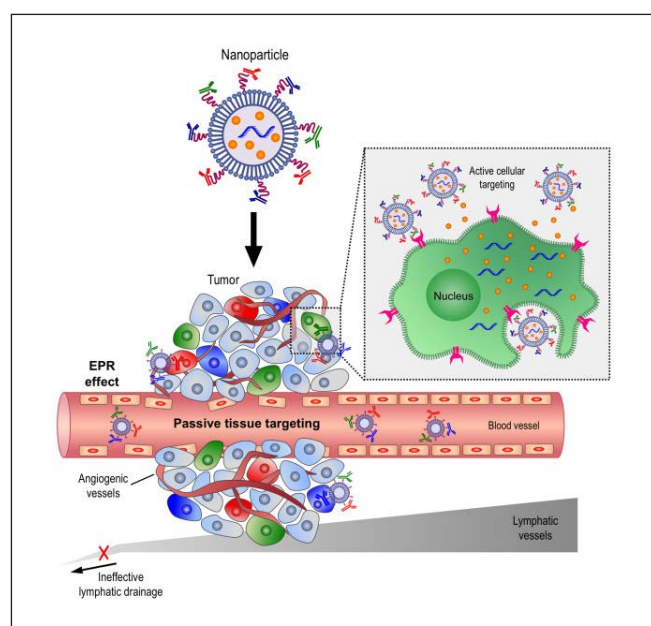


FIGURA 2. Representació esquemàtica dels mecanismes d'aproximació i acumulació dels nanomaterials a les cèl·lules tumorals [15]. Reproduït de BioMed Central Ltd. 2014, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/deed.ca>).

Per a assegurar un direccionament òptim de les NP en els teixits tumorals i que siguin efectives com a nanotransportadors de fàrmacs, tanmateix, cal combinar el direccionament passiu amb l'actiu. El direccionament actiu es basa en processos de reconeixement molecular selectius per a les cèl·lules tumorals a través d'interaccions lligand-receptor o anticòs-antigen [16, 17]. L'estratègia consisteix a funcionalitzar la superfície de les NP amb lligands afins a receptors que estan sobreexpressats als tumors, perquè els reconeguin i s'hi enllacin. Alguns dels lligands més utilitzats són molècules petites, pèptids, anticòs o fragments d'anticòs i àcids nucleics, com, per exemple, aptàmers [18]. El direccionament actiu millora la retenció de NP a les zones per tractar i la seva internalització per endocitosi a les cèl·lules objectiu [18, 19].

Alguns factors, però, juguen en contra de l'acumulació de NP a les zones tumorals. És el cas de l'elevada pressió del líquid intersticial (IFP, de l'anglès *interstitial fluid pressure*) que s'experimenta als tumors, i que pot ser de deu a quaranta vegades

superior a la d'un teixit normal. Aquesta barrera suposa un obstacle en el tractament del càncer, ja que implica una baixa concentració de NP al tumor i la consegüent captació ineficient dels agents terapèutics [20, 21].

Mecanismes d'alliberament controlat dels fàrmacs

L'alliberament controlat dels fàrmacs integrats en NP es basa en la resposta dels nanomaterials a estímuls específics. Aquests estímuls provoquen un canvi en les propietats físico-químiques de les partícules, que permet, d'aquesta manera, l'alliberament del principi actiu.

Els estímuls es classifiquen en interns, entre els quals destaquen variacions en el pH, enzims o petites molècules, i externs, com ara la temperatura, la llum o els ultrasons, entre d'altres (figura 3). Els estímuls interns responen a diferències fisiològiques que hi ha entre l'entorn extracel·lular dels tumors sòlids i els teixits normals, mentre que els mecanismes d'activació externs es projecten específicament i des de l'exterior cap a la zona que es vol tractar. El principi de l'alliberament controlat de fàrmacs és especialment interessant i efectiu quan es volen evitar els efectes secundaris tòxics en òrgans sans [18, 22]. En NP poroses, per exemple, en les quals el fàrmac està contingut als porus, es dissenyen mecanismes coneguts com a *nanopores*, que bloquegen la sortida de l'agent terapèutic fins que no se n'activa l'alliberament. Altres mecanismes provoquen la degradació de la nanopartícula o canvis en les seves propietats físiques [18].

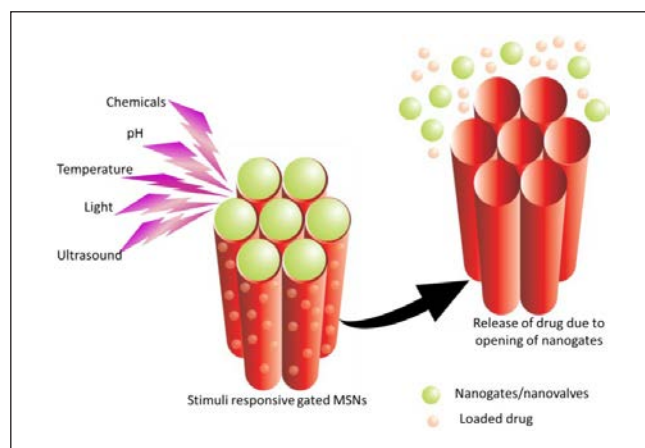


FIGURA 3. Diagrama esquemàtic de l'alliberament controlat de fàrmacs en NP poroses com a resposta als estímuls. L'alliberament pot ser motivat per estímuls tant interns com externs [22]. Reproduït de MDPI 2018, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>).

Disseny de nanopartícules per a aplicacions biomèdiques

Per a assegurar una vida mitjana de circulació a l'organisme adequada i una bona estabilitat, així com l'acumulació al lloc per tractar i l'alliberament controlat del fàrmac, els nanomaterials es poden dissenyar perquè compleixin una finalitat específica. Alguns dels mecanismes per a assolir els requisits esmentats són canviar-ne la forma i la mida, modificar-ne la superfície o afegir-hi elements de direccionalitat, ja que són paràmetres directament relacionats amb la biodistribució i l'acumulació de les NP a l'organisme [10].

Biodistribució i acumulació: modificació morfològica i superficial

Atès que les propietats fisicoquímiques de les partícules tenen un paper decisiu en la seva biodistribució i acumulació, i determinen així l'eficiència d'aquests agents, la síntesi de nanopartícules amb una geometria, porositat, mida i característiques de la superfície controlades és un tema de gran interès per a la recerca (figura 4). Per exemple, les NP amb més porositat tendeixen més a acumular-se als pulmons que les seves

homòlogues no poroses [23]. D'altra banda, les NP amb porus de mida petita mostren un comportament a l'hora d'alliberar els fàrmacs més sostingut i una activitat més gran contra el càncer respecte a les NP amb porus de mida més gran [24].

De manera similar, la forma té efecte en la biodistribució. En general, les partícules amb geometria no esfèrica presenten un temps de circulació més llarg [26], fet que es tradueix en una millora en l'extravasació als tumors. Per contra, les partícules esfèriques són internalitzades per les cèl·lules fins a un 500% més que les nanobarres [27], ja que la velocitat d'internalització de les NP no esfèriques depèn del seu direccionament angular relatiu a la membrana cel·lular [28]. Per altra banda, s'ha demostrat que les partícules discoidals s'acumulen més a la majoria d'òrgans que altres morfologies [29].

La mida és també un paràmetre crucial: mentre que les partícules petites (< 20–30 nm) s'eliminen generalment per excreció renal a través dels ronyons, les NP en el rang de 70 a 200 nm presenten propietats òptimes per a l'administració intravascular en el tractament del càncer, gràcies a un temps de circulació a la sang més llarg, una captació hepàtica baixa i una captació tumoral alta [30, 31]. Les NP més grans (> 200 nm) es filtren per la melsa i mostren temps de circulació baixos, alhora que presenten acumulació al fetge i la

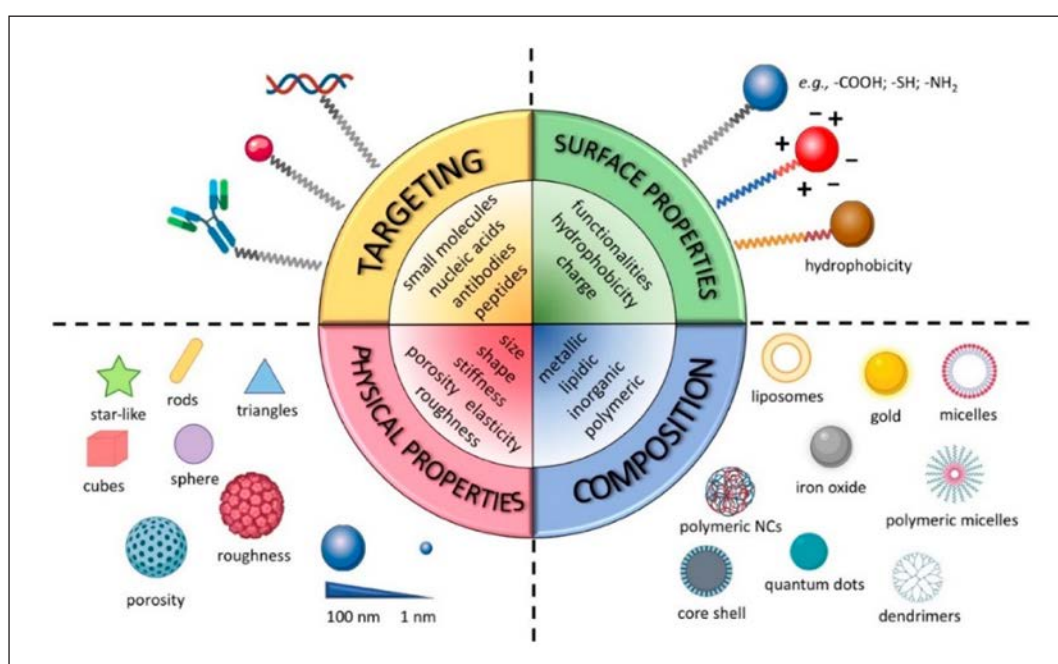


FIGURA 4. La composició, les propietats físiques i de la superfície i els elements de direccionalitat influeixen en la biodistribució i l'acumulació de les nanopartícules [25]. Reproduït de MDPI 2019, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>).

melsa i s'eliminen pel RES [30, 32]. A més de la mida, les propietats de superfície (com ara la càrrega) són considerades els aspectes més importants que influeixen en la biocompatibilitat de les NP. Les partícules neutres o amb una lleugera càrrega negativa són les que presenten temps de vida mitjans en circulació més prolongats, fet que es tradueix en una millor acumulació als tumors. Per contra, les NP molt catióniques o molt anióniques són ràpidament eliminades de la circulació [32]. La modificació superficial més eficient és a través del recobriment neutre amb polietilenglicol (PEG). La modificació de la superfície de les NP per pegilació comporta períodes de circulació a la sang prolongats, disminuint-ne l'eliminació, i redueix, a més, l'acumulació a la melsa de les NP grans [27, 32].

Finalment, la integració d'elements de direccionament a la superfície dels nanomaterials, com a part de l'estratègia de direccionament actiu, millora la retenció de NP a les zones per tractar i la seva internalització per endocitosi a les cèl·lules objectiu [18, 19]. Alguns dels elements de direccionament més utilitzats, com s'ha comentat anteriorment, són petits lligands, anticossos, àcids nucleics, pèptids i proteïnes [10].

Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer

Nanopartícules metàl·liques i d'òxids metàl·lics

Les NP metàl·liques (MNP, de l'anglès *metal NP*) i d'òxids metàl·lics (MONP, de l'anglès *metal oxide NP*) són entitats submicromètriques fetes de metalls purs o els seus compostos (figures 5a i 5b). Són agents versàtils, que es poden sintetitzar amb una alta uniformitat de mida i unes propietats físiques i químiques úniques, fet pel qual han guanyat molta importància en el camp de les aplicacions biomèdiques. Concretament, l'alta relació superfície/volum; les propietats òptiques, magnètiques i elèctriques que presenten; l'elevada biocompatibilitat; l'estabilitat; la facilitat de síntesi i funcionalització, i la seva química superficial les fan especialment atractives per a aplicacions en el diagnòstic i la teràpia del càncer, soles o en combinació amb els tractaments convencionals [33-37].

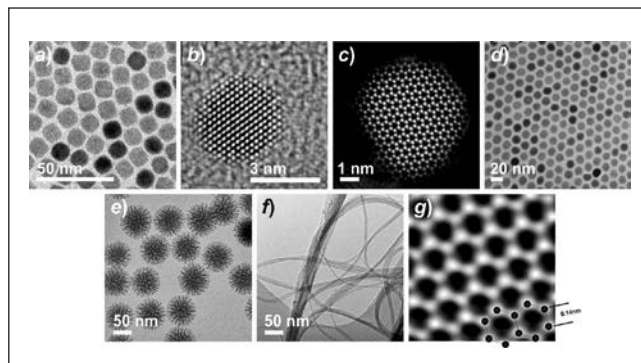


FIGURA 5. Imatges de microscòpia electrònica: a) NP d'òxid de ferro, adaptada de [38]; reproduït del National Institute for Material Science 2014, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.ca>); b) clústers de platí, adaptada de [39]; c) punts quàntics de CdSe, adaptada amb permís de [40]; copyright © 2012, American Chemical Society; d) NP de conversió ascendent, adaptada amb permís de [41]; copyright © 2012, American Chemical Society; e) NP de sílice mesoporosa; f) nanotubs de carboni; g) grafè, reproduït amb permís de [42]; copyright © 1996, The Royal Society of Chemistry.

Hi ha una gran varietat d'estratègies sintètiques per a obtenir MNP i MONP. Els mètodes descendents (*top-down*) inclouen processos com ara el fresatge mecànic, l'ablació amb làser o la polvorització catòdica (*sputtering*), en els quals es parteix dels materials massius (*bulk*) i es fragmenten en petites parts. Els mètodes ascendents (*bottom-up*), per la seva banda, parteixen d'àtoms o molècules que s'uneixen per obtenir NP, com ara els mètodes sol-gel, la síntesi hidrotermal, la coprecipitació, la reducció química, els mètodes biològics o d'altres (la síntesi per microones o ultrasons). La tria del mètode de síntesi té un efecte important en les propietats finals de les NP, ja que, en funció de la mida o la forma, per exemple, aquestes variaran [33, 43, 44]. Per a cada tipus de NP en concret, destaquen processos de síntesi específics, com ara el mètode de Turkevich, un dels més coneguts per a sintetitzar NP d'or, basat en la reducció de HAuCl_4 mitjançant citrat de sodi en aigua [35, 45].

Les propietats òptiques de les MNP són altament destacables. Moltes nanopartícules metàl·liques, com ara Au, Ag, Pt o Cu, presenten ressonància de plasmó de superfície (SPR, de l'anglès *surface plasmon resonance*) quan s'irradien amb llum de freqüències específiques. Aquest fenomen genera camps electromagnètics forts a la superfície de les partícules i en millora les propietats radiatives —absorció i dispersió (*scattering*)— i no radiatives —conversió de la llum absorbida a calor—, fet que permet que s'apliquin en teràpia fototèrmica (PTT, de l'anglès *photothermal therapy*) o imatge mèdica, entre d'altres. Una gran part de l'atenció se centra entorn de les NP d'or. La

mida és un factor molt rellevant; així, per a la imatge mèdica, són preferibles les NP d'or grans, perquè presenten o produeixen una dispersió major, mentre que les petites ho són per a la PTT, degut al fet que la llum és principalment absorbida per les nanopartícules i, per tant, es converteix de manera eficient en calor [35, 46, 47]. Les NP de plata i les de platí també han mostrat tenir unes propietats plasmòniques molt rellevants [35, 48].

Així mateix, les MNP i les MONP destaquen com a agents fotosensibilitzadors en teràpia fotodinàmica, basada en la generació d'espècies reactives de l'oxigen (ROS, de l'anglès *reactive oxygen species*), quan són irradiades amb llum de certes característiques. Les NP de TiO_2 i ZnO , entre d'altres, han estat àmpliament estudiades en aquest àmbit, actuant per si soles o conjugant-se amb fotosensibilitzadors clàssics, dels quals milloren la dispersió i l'estabilitat a la sang [49–51]. La generació de ROS o la hipertèrmia per al tractament del càncer no només són possibles mitjançant la interacció de les MNP i les MONP amb la llum, sinó que també es poden utilitzar altres estímuls externs, com ara la radiofreqüència o els ultrasons. A més, per a les NP magnètiques, com les NP d'òxid de ferro, destaca la hipertèrmia induïda per un camp magnètic, que és una de les seves aplicacions més prometedores [35, 47, 51].

En el camp de la radioteràpia, s'ha demostrat que les MNP i les MONP són útils com a agents radiosensibilitzadors, ja que presenten una alta interacció amb els raigs X i altres radiacions ionitzants: n'augmenten l'efecte sobre les cèl·lules tumorals i permeten l'administració de dosis inferiors [52, 53]. Les NP d'or s'estan estudiant molt en aquest àmbit, així com les NP d'òxids de ceri, que han destacat especialment perquè tenen la capacitat d'induir selectivament la mort de cèl·lules canceroses irradiades, alhora que protegeixen el teixit circumdant dels danys provocats per la radiació i l'estrès oxidatiu, actuant simultàniament com a agents radioprotectors i radiosensibilitzadors [50].

Molts estudis han mostrat que les MNP i les MONP presenten una activitat anticancerígena inherent. Les NP de plata, per exemple, afecten les proteïnes que neutralitzen les ROS, creant una acumulació d'espècies reactives d'oxigen a les cèl·lules tumorals que porta a la mort cel·lular programada, així com el factor de creixement de l'endoteli vascular; per tant, són útils per a la teràpia inhibidora de l'angiogènesi. També s'ha demostrat que les NP d'òxid de coure redueixen el creixement dels melanomes i indueixen selectivament la mort de cèl·lules can-

ceroses [50, 54–57]. A més, les MNP i les MONP es poden funcionalitzar fàcilment amb anticossos, pèptids, DNA o RNA, per dirigir-les a cèl·lules específiques, o amb polímers biocompatibles, per allargar-ne la circulació *in vivo* i poder-les aplicar en l'administració de fàrmacs i gens [33, 34, 58].

Finalment, les MNP i les MONP han destacat també en aplicacions per a la diagnòsi del càncer. Són útils en múltiples modalitats d'imatge: per exemple, com a agents de contrast en tomografia computada o en imatge per ressonància magnètica [34]. Dins d'aquesta segona modalitat, les NP d'òxid de ferro superparamagnètiques (SPION, de l'anglès *superparamagnetic iron oxide NP*) han rebut una atenció molt important [35, 59]. Molts estudis s'han centrat en la seva síntesi, soles o en combinació amb diferents suports, com ara l'òxid de grafè, per tal d'evitar l'agregació i la precipitació de les SPION dins de l'organisme i allargar-ne el temps de circulació a la sang [60].

Punts quàntics

El terme *punts quàntics* (QD, de l'anglès *quantum dots*) es refereix a totes les nanopartícules amb una mida de pocs nanòmetres (2–10 nm; figura 5c) [61]. Es caracteritzen perquè mostren confinament quàntic tridimensional, fet que provoca que les seves propietats òptiques i electròniques difereixin de les de les partícules més grans. La principal propietat distintiva dels QD és la fluorescència, ja que emeten llum de freqüències específiques quan se'ls aplica electricitat o llum [36].

El confinament quàntic és el confinament espacial de parells electró-forat (excitons) en una o més dimensions d'un material, atès que el radi de la nanopartícula és menor que el radi de Bohr de l'excitó en la forma macroscòpica del material [61, 62]. Quan el confinament és tridimensional, parlem de punts quàntics. El confinament quàntic és més pronunciat en materials semiconductors, perquè presenten una banda prohibida a l'estructura electrònica. Els metalls no tenen aquesta banda prohibida, per la qual cosa els seus efectes quàntics són menys destacats. És per això que, tot i que hi ha molts tipus de QD, el terme es refereix normalment a les nanopartícules semiconductores [61]. Els punts quàntics més comuns són els QD semiconductors de calcogenurs de cadmi, però també en trobem de calcogenurs de plata, carboni, silici, fòsfor negre o germani [36].

Les bandes prohibides dels punts quàntics són ajustables segons la mida: com més petita és la partícula, més gran és la banda prohibida. Conseqüentment, els espectres d'absorbància i luminescència varien cap al blau (energies altes) a mesura que decreix la mida de la partícula. Aquest fet permet definir i ajustar amb precisió les propietats òptiques i electròniques dels punts canviant-ne la forma, la mida i el material, i això obre la porta a un gran ventall d'aplicacions [61, 62]. Els QD s'utilitzen per al tractament del càncer com a agents fotosensibilitzadors en teràpia fotodinàmica i com a radiosensibilitzadors en radioteràpia [63]. A escala general, també es fan servir molt per a detectar i obtenir imatges de biomolècules, cèl·lules i teixits [64].

Els QD utilitzats en aplicacions biomèdiques són exclusivament nanocristalls col·loïdals. Els QD més emprats són nuclis de CdSe recoberts amb una capa de ZnS. Aquesta capa passiva la superfície del nucli, el protegeix de l'oxidació, evita la filtració de cadmi o seleni a l'entorn i, a més, produeix una millora substancial del rendiment de la fotoluminescència [65]. Els QD col·loïdals de CdSe amb una alta cristallinitat al nucli i distribucions de mida de partícula molt petites s'obtenen per síntesi a alta temperatura, que es basa en l'ús de solvents o lligands de creixement a alta temperatura [65]. Els precursors s'hi afegeixen per sobre d'una temperatura crítica, fet que crea la nucleació, i tot seguit es fa un refredament ràpid fins a una temperatura en la qual es deixa de produir la nucleació i comença el creixement [62].

Nanopartícules de conversió ascendent

La conversió ascendent es refereix a tots els processos òptics no lineals que converteixen dos o més fotons de baixa energia, generalment de llum d'infraroig proper, en un fotó de sortida d'energia més alta. Els processos es basen en l'existència de múltiples estats d'energia intermedis en un ió dopant, que està contingut en una partícula cristal·lina, en què es poden acumular els fotons de baixa energia. Aquests fenòmens, però, només es desenvolupen de manera eficient amb ions de lantànids trivalents, degut a l'excepcional llarg temps de vida dels seus estats d'energia intermedis [66].

Al llarg d'aquesta última dècada, la conversió ascendent ha esdevingut cada cop més destacada en el camp de la biomedicina per a preparar nanopartícules dopades de lantànids. Grà-

cies a les seves petites dimensions (figura 5d) i la seva biocompatibilitat, les nanopartícules de conversió ascendent (UCNP, de l'anglès *upconversion nanoparticles*) poden unir-se a proteïnes o altres sistemes biològics macromoleculars i utilitzar-se en una àmplia varietat d'aplicacions. A més, presenten una intensa emissió visible sota excitació en l'infraroig proper, menys nociva i amb més profunditat de penetració que l'excitació ultraviolada convencional; així doncs, són una eina molt interessant per a la bioimatge i la teràpia fotodinàmica del càncer [66, 67]. El procés de conversió ascendent únic de les UCNP es pot utilitzar per a activar agents terapèutics fotosensibles, mentre que la integració de les UCNP amb altres nanoestructures funcionals obre la porta a teràpies contra el càncer guiades per la imatge [68].

La síntesi de les UCNP en una composició, fase cristal·lina, forma i mida controlades es pot aconseguir a través d'una àmplia varietat d'estratègies, que inclouen la descomposició tèrmica, la síntesi hidrotermal, el mètode de maduració d'Ostwald, els processos sol-gel, el mètode de coprecipitació i la síntesi basada en líquids iònics [67]. En tots els casos es busca obtenir nanopartícules amb estructures d'un alt grau de cristallinitat, perquè d'aquesta manera hi ha un fort camp cristal·lí al voltant dels ions dopants i es minimitza la pèrdua d'energia deguda als defectes cristal·lins [66]. Els mètodes de descomposició tèrmica i hidrotermal són els més efectius per a obtenir UCNP monodisperses, monocristal·lines i d'una sola fase; per això, són els més utilitzats per a sintetitzar aquestes partícules [68]. El primer es basa en la descomposició tèrmica de trifluoroacetats metàl·lics en els corresponents fluorurs metàl·lics, mentre que el segon es refereix a tots els procediments de síntesi química que es duen a terme en un entorn aïllat i a temperatura i pressió altes, sovint per sobre del punt crític del solvent, i que inclouen l'ús de precursors i els lligands de càmping per a controlar la mida i la morfologia de les NP [69].

Nanopartícules de sílice mesoporosa

Les nanopartícules de sílice mesoporosa (MSN, de l'anglès *mesoporous silica nanoparticles*) s'han anat guanyant un espai en els últims anys com a plataforma d'administració de fàrmacs, gràcies al fet que no són citotòxiques i que la seva estructura permet una gran capacitat de càrrega de fàrmacs i la introducció de diferents modificacions superficials [36]. La síntesi de MSN, d'altra banda, permet obtenir mides de

partícula i porus específiques de manera molt controlada (figura 5e).

Les rutes sintètiques de materials de sílice mesoporosos es basen principalment en l'ús de tensioactius com a agents directors d'estructura (SDA, de l'anglès *structure directing agents*). Els mètodes de síntesi inclouen la síntesi basada en solució o sol-gel, la síntesi de microones, la síntesi hidrotermal, els mètodes d'aerogel modificats, els mètodes de plantilla tous i durs, l'autoassemblatge ràpid, etc. [70]. Els processos sol-gel són els més utilitzats a causa de la seva versatilitat. Inicialment descrita per Stöber *et al.* [71], la síntesi es basa en la hidròlisi i la condensació de silans en una solució aquosa bàsica, àcida o neutra [72]. El mètode es fonamenta en l'ús d'agents de SDA, que, quan estan presents en concentracions superiors a la concentració micel·lar crítica en solucions aquoses, s'autoassemblen en micelles esfèriques o en mesofases periòdiques líquides a concentracions encara més elevades, i formen el que es coneix com a *plantilla* [73]. Seguidament, s'afegeixen a la solució els precursors de sílice. Aquests es concentren a les interfícies hidrofíliques de la plantilla, i es condensen a través d'enllaços electroestàtics i d'hidrogen per

a formar motlles de sílice. Finalment, els SDA es poden extreure per calcinació o extracció per a produir les MSN (figura 6a). Amb la síntesi basada en solució es poden obtenir MSN esfèriques, toroidals, prismàtiques, en forma de barra o buides, de diferents dimensions [73].

En la síntesi de nanopartícules de sílice mesoporosa amb una morfologia i una mida de partícula controlades, hi influeixen nombrosos factors. Els principals paràmetres que determinen la química de les MSN són les velocitats relatives d'hidròlisi i condensació de la font de silici, i la magnitud de les interaccions entre el polímer creixent de sílice i les plantilles assemblades [74-76]. Hi ha altres factors que també poden influir en la morfologia i la mida, com l'estabilitat col·loidal, ja que, en cas d'agregació, es pot donar lloc a partícules irregulars. Algunes de les variables de síntesi amb més influència sobre les propietats de les MSN són les condicions de pH, temperatura o agitació en les quals es duu a terme la reacció; el tipus de tensioactiu; el precursor de sílice, o l'ús de cosolvents o additius. Tant les condicions de la reacció com la presència de micelles originen la formació de materials amb porus de forma i mida controlades.

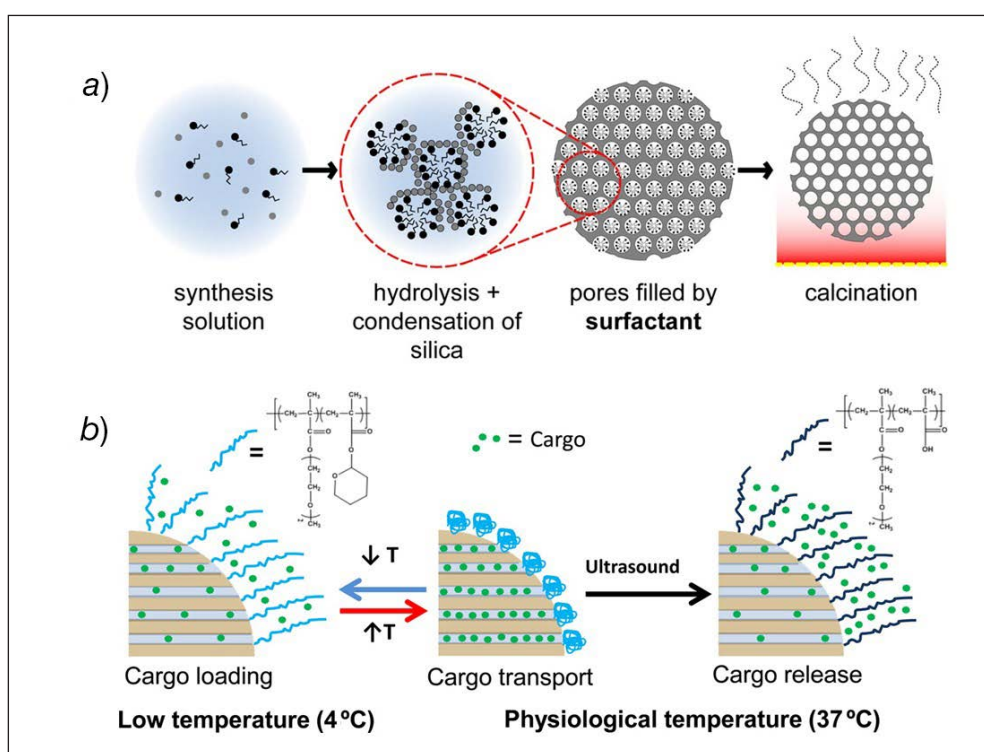


FIGURA 6. Il·lustracions esquemàtiques: a) síntesi de MSN pel mètode sol-gel, adaptada de [78]; reproduït de Springer Nature 2018, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>); b) sistema d'alliberament controlat amb nanoporcs, basat en un copolímer sensible als ultrasons i la temperatura, reimprès amb permís de [77]; copyright © 2015, American Chemical Society.

Les MSN s'utilitzen en el diagnòstic i el tractament del càncer principalment com a nanoportadors. La seva estructura porosa permet contenir-hi el fàrmac citotòxic, i la integració de mecanismes de nanoportes n'impedeix l'alliberament prematur. A la figura 6b [77] es mostra un exemple d'aquesta estratègia, amb el disseny d'un sistema de nanoportes basat en un copolímer que presenta una conformació oberta a temperatures baixes, la qual cosa permet la càrrega de la NP, i una conformació tancada a temperatura corporal. Quan es tanquen els porus, el fàrmac queda contingut a la MSN, i es pot transportar pel cos un cop administrades les NP. El copolímer és, a més, sensible als ultrasons, de manera que permet un alliberament controlat de la càrrega quan és irradiat externament amb ultrasons.

Nanomaterials de carboni (NMC)

El carboni és un dels elements més abundants, i és capaç d'adoptar diverses configuracions en funció del grau d'hibridació dels àtoms que conformen l'estructura del material. Les seves formes naturals més conegudes són el diamant i el grafit, i aquest últim és el polimorf més estable (a temperatura ambient i pressió atmosfèrica). El carboni és, a més, la unitat constitutiva d'una varietat de materials que presenten patrons d'enllaç idèntics als d'aquests al·lòtrops, però que tenen dimensions dins de l'escala nanomètrica: és el cas del grafit, els fullerenes, els nanotubs de carboni (CNT, de l'anglès *carbon nanotubes*) i els nanodiamants (ND) (figures 7a-d). En aquesta revista s'han publicat articles en números anteriors que s'han centrat en el grafit [79] i els CNT [80].

La síntesi del grafit i els seus derivats ha estat àmpliament documentada: les tècniques que s'hi empen més sovint són la deposició química de vapor, la descàrrega d'arc i l'exfoliació o

irradiació de grafit [81]. Per la seva banda, els ND se sintetitzen majoritàriament usant tècniques d'alta pressió, incloent-hi la piròlisi, la detonació i l'ablació làser [82].

L'ús dels NMC en teràpia i diagnòstic (figura 8) requereix, en la majoria dels casos, tractaments previs de modificació i/o de funcionalització per a millorar-ne la biocompatibilitat; els ND són els que presenten una toxicitat menor [83].

A més de les característiques generals de les NP inorgàniques prèviament descrites, i que afavoreixen l'aplicació d'aquests materials en el diagnòstic i el tractament del càncer, els NMC tenen propietats inherents a la seva estructura que produeixen un efecte millorat. La xarxa hexagonal bidimensional, tipus bresca d'abella, del grafit li confereix propietats fisicoquímiques excepcionals, com ara una forta capacitat d'absorció òptica, cosa que el fa un material potencialment útil per a aplicacions en teràpia fototèrmica (utilitzant radiació infraroja) a fi d'erradicar cèl·lules cancerígenes [84]. Com que pot ser funcionalitzat, la seva eficàcia en aquest camp s'ha vist considerablement millorada mitjançant l'ancoratge de molècules fotosensibilitzadores com el Chlorin e6 [85], o d'agents com l'àcid fòlic (en estratègies de direcció) i el fàrmac anticancerígen doxorubicina [86]. El grafit es proposa com un reeixit sistema d'alliberament. Té una àrea superficial àmplia, capaç d'admetre una gran varietat de compostos que, a més de millorar-ne la biocompatibilitat, en permeten l'ús com a agent tant per alliberament passiu com actiu. Així, s'han dut a terme nombrosos estudis que fan ús del grafit en sistemes d'alliberament de gens i d'una alta varietat d'agents quimioterapèutics. En l'àmbit del diagnòstic, les nanoplataformes basades en l'ancoratge de biomarcadors diversos s'han emprat per a construir nanobiosensors amb alta sensibilitat i especificitat, que milloren les possibilitats de detecció precoç de la malaltia [87].

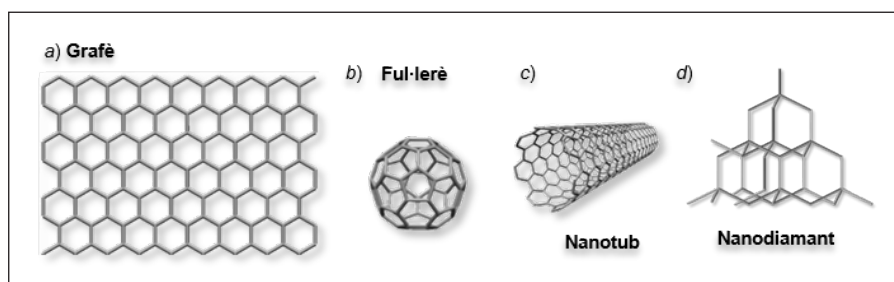


FIGURA 7. Representació esquemàtica dels principals nanomaterials de carboni, que inclouen a) el grafit, b) els fullerenes, c) els nanotubs i d) els nanodiamants. Elaboració pròpia.

A més de les possibilitats de funcionalització del grafè, per la seva banda, tant els fullerenes com els CNT compten amb una cavitat interna ben definida, capaç de contenir diversos agents actius. En el cas dels fullerenes, destaca la inclusió d'un àtom metàl·lic (com el gadolini) dins d'aquesta cavitat, que porta a la formació d'un híbrid (metalofullerenes), amb propietats millorades i aplicacions per al diagnòstic (imatge per ressonància magnètica) i la teràpia. S'ha publicat, també, l'ús de fullerenes funcionalitzats en tractament fototèrmic, teràpia fotodinàmica, radioteràpia i quimioteràpia [88]. Els CNT també es poden funcionalitzar amb una varietat d'agents com ara sucres, polímers, proteïnes o anticossos, i a banda de la capacitat d'actuar com a vehicles d'espècies com ara fàrmacs o radioisòtops, la seva cavitat també permet que s'hi formin agents actius, mitjançant reaccions *in situ*, fet que els proporciona una gran versatilitat i una utilitat potencial en una àmplia gamma d'aproximacions de tractament. Finalment, els ND tenen propietats òptiques particulars, com ara l'emissió de fluorescència en el rang de 550–800 nm. Aquestes propietats es poden veure accentuades si se'n modifica l'estructura mitjançant el dopatge amb nitrogen. Per això, i gràcies a la seva destacada biocompatibilitat, s'han proposat majoritàriament com a agents molt útils per a la imatge i l'etiquetatge cel·lular [89].

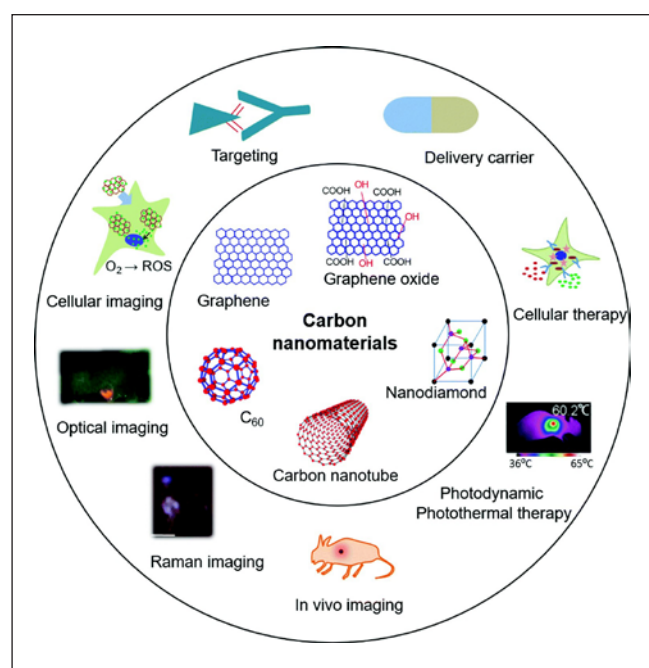


FIGURA 8. Aplicacions dels nanomaterials de carboni per a la teràpia i el diagnòstic del càncer, reproduït amb permís de [89]. Copyright © 2014, The Royal Society of Chemistry.

Conclusions

Les nanopartícules obren la porta a un gran ventall de noves possibilitats per a diagnosticar i tractar el càncer d'una manera menys invasiva i més eficient que les teràpies convencionals, fet que comporta una millora en la qualitat de vida dels pacients i en els pronòstics de tractament d'aquesta malaltia. La investigació en aquest àmbit avança ràpidament per proporcionar tècniques que permetin la síntesi d'aquests nanomaterials amb característiques fisicoquímiques molt variades i altament controlades, que engloben la forma, la mida, la càrrega superficial o la presència de lligands, entre d'altres.

La capacitat inherent de les nanopartícules per a acumular-se als teixits tumorals, combinada amb el disseny d'estratègies per a un direccionament òptim, han mostrat uns resultats prometedors en el reconeixement de teixits cancerosos, la visualització de tumors, l'alliberament localitzat de fàrmacs i la implementació de noves tècniques en el camp de l'oncologia. Per tant, és d'esperar que la nanotecnologia tingui un paper cabdal en els pròxims anys en la lluita contra el càncer.

Referències i altres fonts

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cancer key facts* [en línia], 2018. <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> [Consulta: 12 juliol 2019].
- [2] RAWAL, S.; PATEL, M. M. «Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy». *J. Control. Release*, 301 (maig 2019), p. 76–109.
- [3] MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. «Liposomes and nanoparticles: Nanosized vehicles for drug delivery in cancer». *Trends Pharmacol. Sci.*, 30 (11) (novembre 2009), p. 592–599.
- [4] DAVIS, M. E.; CHEN, Z.; SHIN, D. M. «Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7 (9) (setembre 2008), p. 771–782.
- [5] CRYER, A. M.; THORLEY, A. J. «Nanotechnology in the diagnosis and treatment of lung cancer». *Pharmacol. Ther.*, 198 (juny 2019), p. 189–205.
- [6] PEER, D.; KARP, J. M.; HONG, S.; FAROKHZAD, O. C.; MARGALIT, R.; LANGER, R. «Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy». *Nat. Nanotechnol.*, 2 (12) (desembre 2007), p. 751–760.

- [7] CUSCÓ, C.; ROCAS, J.; GARCIA, J.; NICOLÁS, E. «Nanocàpsules polimèriques per a l'alliberament controlat de fàrmacs». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 14 (2015), p. 25-36.
- [8] YILDIRIMER, L.; THANH, N. T. K.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. «Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles». *Nano Today*, 6 (6) (2011), p. 585-607.
- [9] COUVREUR, P.; VAUTHIER, C. «Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease». *Pharm Res.*, 23 (7) (2006), p. 1417-1450.
- [10] TAM, V. H.; SOSA, C.; LIU, R.; YAO, N.; PRIESTLEY, R. D. «Nanomedicine as a non-invasive strategy for drug delivery across the blood brain barrier». *Int. J. Pharm.*, 515 (1-2) (desembre 2016), p. 331-342.
- [11] MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. «A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs». *Cancer Res.*, 46 (1986), p. 6387-6392.
- [12] MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; HORI, K. «Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review». *J. Control. Release*, 65 (1-2) (març 2000), p. 271-284.
- [13] CHO, K.; WANG, X.; NIE, S.; CHEN, Z.; SHIN, D. M. «Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer». *Clin. Cancer Res.*, 14 (5) (març 2008), p. 1310-1316.
- [14] FANG, J.; NAKAMURA, H.; MAEDA, H. «The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63 (3) (març 2011), p. 136-151.
- [15] PEER, D. «Harnessing RNAi nanomedicine for precision therapy». *Mol. Cell. Ther.*, 2 (1) (2014), p. 5.
- [16] BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. «Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54 (agost 2002), p. 631-651.
- [17] SINHA, R.; KIM, G. J.; NIE, S.; SHIN, D. M. «Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery». *Mol. Cancer Ther.*, 5 (8) (2006), p. 1909-1917.
- [18] SUN, T.; ZHANG, Y. S.; PANG, B.; HYUN, D. C.; YANG, M.; XIA, Y. «Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy». *Angew. Chemie Int. Ed.*, 53 (46) (octubre 2014), p. 12320-12364.
- [19] WANG, M.; THANOU, M. «Targeting nanoparticles to cancer». *Pharmacol. Res.*, 62 (2) (agost 2010), p. 90-99.
- [20] HELDIN, C.-H.; RUBIN, K.; PIETRAS, K.; ÖSTMAN, A. «High interstitial fluid pressure: An obstacle in cancer therapy». *Nat. Rev. Cancer*, 4 (10) (octubre 2004), p. 806-813.
- [21] WATERMANN, A.; BRIEGER, J. «Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer». *Nanomaterials*, 7 (189) (juliol 2017), p. 1-17.
- [22] NARAYAN, R.; NAYAK, U.; RAICHUR, A.; GARG, S. «Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances». *Pharmaceutics*, 10 (118) (agost 2018), p. 1-49.
- [23] YU, T.; HUBBARD, D.; RAY, A.; GHANDEHARI, H. «In vivo biodistribution and pharmacokinetics of silica nanoparticles as a function of geometry, porosity and surface characteristics». *J. Control. Release*, 163 (1) (2012), p. 46-54.
- [24] ZHANG, Q. [et al.]. «In vitro and in vivo evaluation of paclitaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles with three pore sizes». *Int. J. Pharm.*, 445 (1-2) (2013), p. 12-19.
- [25] SALVIONI, L.; RIZZUTO, M. A.; BERTOLINI, J. A.; PANDOLFI, L.; COLOMBO, M.; PROSPERI, D. «Thirty years of cancer nanomedicine: Success, frustration, and hope». *Cancers (Basel)*, 11 (12) (novembre 2019), p. 1855.
- [26] ERNSTING, M. J.; MURAKAMI, M.; ROY, A.; LI, S.-D. «Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles». *J. Control. Release*, 172 (3) (desembre 2013), p. 782-794.
- [27] VERMA, A.; STELLACCI, F. «Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions». *Small*, 6 (1) (gener 2010), p. 12-21.
- [28] TOY, R.; PEIRIS, P. M.; GHAGHADA, K. B.; KARATHANASIS, E. «Shaping cancer nanomedicine: The effect of particle shape on the in vivo journey of nanoparticles». *Nanomedicine*, 9 (1) (gener 2014), p. 121-134.
- [29] DECUZZI, P. [et al.]. «Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles». *J. Control. Release*, 141 (3) (febrer 2010), p. 320-327.
- [30] GAUMET, M.; VARGAS, A.; GURNY, R.; DELIE, F. «Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters». *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69 (1) (maig 2008), p. 1-9.
- [31] TANG, F.; LI, L.; CHEN, D. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery». *Adv. Mater.*, 24 (12) (març 2012), p. 1504-1534.
- [32] BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. «Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery». *Nat. Biotechnol.*, 33 (9) (setembre 2015), p. 941-951.
- [33] VENKATESH, N. «Metallic nanoparticle: a review». *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, 4 (2) (2018), p. 3765-3775.
- [34] CONDE, J.; DORIA, G.; BAPTISTA, P. «Noble metal nanoparticles applications in cancer». *J. Drug Deliv.*, 2012 (2012), art. 751075.

- [35] SHARMA, H.; MISHRA, P. K.; TALEGAONKAR, S.; VAIDYA, B. «Metal nanoparticles: A theranostic nanotool against cancer». *Drug Discov. Today*, 20 (9) (setembre 2015), p. 1143-1151.
- [36] GONÇALVES, G.; TOBIAS, G. (ed.). *Nanooncology: Engineering nanomaterials for cancer therapy and diagnosis*. Springer: Cham (Suïssa), 2018.
- [37] FICAI, D.; OPREA, O.; HOLBAN, A. F.; HOLBAN, A. M. «Metal oxide nanoparticles: Potential uses in biomedical applications». *Current Proteomics*, 11 (2) (2014), p. 139-149.
- [38] WETTERSKOG, E. [et al.]. «Precise control over shape and size of iron oxide nanocrystals suitable for assembly into ordered particle arrays». *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 15 (5) (2014), p. 55010.
- [39] KARLSRUHE INSTITUTE OF TECHNOLOGY. *Nanoparticles and clusters* [en línia], 2018. <<https://www.lem.kit.edu/english/154.php>>.
- [40] PENNYCOOK, T. J.; MCBRIDE, J. R.; ROSENTHAL, S. J.; PENNYCOOK, S. J.; PANTELIDES, S. T. «Dynamic fluctuations in ultrasmall nanocrystals induce white light emission». *Nano Lett.*, 12 (6) (2012), p. 3038-3042.
- [41] JOHNSON, N. J. J.; KORINEK, A.; DONG, C.; VEGGEL, F. C. J. M. van. «Self-focusing by Ostwald ripening: A strategy for layer-by-layer epitaxial growth on upconverting nanocrystals». *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (27) (juliol 2012), p. 11068-11071.
- [42] DATO, A. [et al.]. «Clean and highly ordered graphene synthesized in the gas phase». *Chem. Commun.*, 40 (2009), p. 6095-6097.
- [43] JAMKHANDE, P.; GHULE, N.; BAMER, A.; KALASKAR, M. «Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications». *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 53 (juliol 2019), p. 101174.
- [44] FERNÁNDEZ-GARCÍA, M.; RODRÍGUEZ, J. A. «Metal oxide nanoparticles». A: *Encyclopedia of inorganic and bioinorganic chemistry* [en línia]. Wiley, 15 desembre 2011.
- [45] HERIZCHI, R.; ABBASI, E.; MILANI, M.; AKBARZADEH, A. «Current methods for synthesis of gold nanoparticles». *Artif. Cells, Nanomed., Biotechnol.*, 44 (2) (febrer 2016), p. 596-602.
- [46] HUANG, X.; EL-SAYED, M. A. «Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy». *J. Adv. Res.*, 1 (1) (2010), p. 13-28.
- [47] BEIK, J. [et al.]. «Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies». *Coord. Chem. Rev.*, 387 (maig 2019), p. 299-324.
- [48] SAMADI, A.; KLINGBERG, H.; JAUFFRED, L.; KJÆR, A.; BENDIX, P. M.; ODDERSHEDE, L. B. «Platinum nanoparticles: A non-toxic, effective and thermally stable alternative plasmonic material for cancer therapy and bioengineering». *Nanoscale*, 10 (19) (2018), p. 9097-9107.
- [49] HE, X.; AKER, W.; HUANG, M.-J.; WATTS, J.; HWANG, H.-M. «Metal oxide nanomaterials in nanomedicine: Applications in photodynamic therapy and potential toxicity». *Curr. Top. Med. Chem.*, 15 (maig 2015), p. 1887-1900.
- [50] VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. «Antitumor activities of metal oxide nanoparticles». *Nanomater. (Basel)*, 5 (2) (juny 2015), p. 1004-1021.
- [51] MCNAMARA, K.; TOFAIL, S. A. M. «Nanoparticles in biomedical applications». *Adv. Phys. X*, 2 (1) (gener 2017), p. 54-88.
- [52] KWATRA, D.; VENUGOPAL, A.; ANANT, S. «Nanoparticles in radiation therapy: A summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer». *Transl. Cancer Res.*, 2 (4) (2013), p. 330-342.
- [53] LIU, Y. [et al.]. «Metal-based nanoenhancers for future radiotherapy: Radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells». *Theranostics*, 8 (7) (febrer 2018), p. 1824-1849.
- [54] YEŞİLOT, Ş.; YEŞİLOT, Ç. A. «Silver nanoparticles; a new hope in cancer therapy?». *East. J. Med.*, 24 (1) (2019), p. 111-116.
- [55] WANG, Y. [et al.]. «Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria». *Cell Death Dis.*, 4 (8) (agost 2013), p. e783.
- [56] PUGAZHENDHI, A.; EDISON, T. N. J. I.; KARUPPUSAMY, I.; KATHIRVEL, B. «Inorganic nanoparticles: A potential cancer therapy for human welfare». *Int. J. Pharm.*, 539 (12) (2018), p. 104-111.
- [57] RAI, M.; SANTOS, C. A. dos. *Nanotechnology applied to pharmaceutical technology*. Cham: Springer, 2017.
- [58] RAI, M.; INGLE, A. P.; BIRLA, S.; YADAV, A.; SANTOS, C. A. dos. «Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine». *Crit. Rev. Microbiol.*, 42 (5) (setembre 2016), p. 696-719.
- [59] ROSEN, J. E.; CHAN, L.; SHIEH, D.-B.; GU, F. X. «Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics». *Nanomedicine*, 8 (3) (abril 2012), p. 275-290.
- [60] LLENAS, M. [et al.]. «Microwave-assisted synthesis of SPION-reduced graphene oxide hybrids for magnetic resonance imaging (MRI)». *Nanomater. (Basel)*, 9 (10) (setembre 2019), p. 1364.
- [61] THE PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY. *Quantum dots* [en línia], 2018. <http://nano4me.live.subhub.com/downloads/20110216_14> [Consulta: 8 agost 2019].
- [62] MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY. *Quantum dots* [en línia], 2019. <<http://nanocluster.mit.edu/research.php>> [Consulta: 8 agost 2019].
- [63] JUZENAS, P. [et al.]. «Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60 (15) (2008), p. 1600-1614.

- [64] BIJU, V. «Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy». *Chem. Soc. Rev.*, 43 (3) (2014), p. 744-764.
- [65] MEDINTZ, I. L.; UYEDA, H. T.; GOLDMAN, E. R.; MATTOUSSI, H. «Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing». *Nat. Mater.*, 4 (6) (2005), p. 435-446.
- [66] WANG, F.; BANERJEE, D.; LIU, Y.; CHEN, X.; LIU, X. «Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy». *Analyst*, 135 (8) (2010), p. 1839-1854.
- [67] CHEN, G.; QIU, H.; PRASAD, P. N.; CHEN, X. «Upconversion nanoparticles: Design, nanochemistry, and applications in theranostics». *Chem. Rev.*, 114 (10) (2014), p. 5161-5214.
- [68] CHENG, L.; WANG, C.; LIU, Z. «Upconversion nanoparticles and their composite nanostructures for biomedical imaging and cancer therapy». *Nanoscale*, 5 (1) (2013), p. 23-37.
- [69] WANG, M.; ABBINENI, G.; CLEVENGER, A.; MAO, C.; XU, S. «Upconversion nanoparticles: Synthesis, surface modification and biological applications». *Nanomed., Nanotechnol., Biol. Med.*, 7 (6) (2011), p. 710-729.
- [70] FARJADIAN, F.; ROOINTAN, A.; MOHAMMADI SAMANI, S.; HOSSEINI, M. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, pharmaceutical applications, biodistribution, and biosafety assessment». *Chem. Eng. J.*, 359 (març 2019), p. 684-705.
- [71] STÖBER, W.; FINK, A.; BOHN, E. «Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range». *J. Colloid Interface Sci.*, 26 (1) (1968), p. 62-69.
- [72] CROISSANT, J. G.; FATIEIEV, Y.; ALMALIK, A.; KHASHAB, N. M. «Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: Physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications». *Adv. Healthc. Mater.*, 7 (4) (febrer 2018), p. 1700831.
- [73] LI, Z.; ZHANG, Y.; FENG, N. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery». *Expert Opin. Drug Deliv.*, 16 (3) (març 2019), p. 219-237.
- [74] SLOWING, I. I.; VIVERO-ESCOTO, J. L.; TREWYN, B. G.; LIN, V. S.-Y. «Mesoporous silica nanoparticles: Structural design and applications». *J. Mater. Chem.*, 20 (37) (2010), p. 7924-7937.
- [75] CHAN, H. B. S.; BUDD, P. M.; NAYLOR, T. de V. «Control of mesostructured silica particle morphology». *J. Mater. Chem.*, 11 (3) (2001), p. 951-957.
- [76] WU, S.-H.; MOU, C.-Y.; LIN, H.-P. «Synthesis of mesoporous silica nanoparticles». *Chem. Soc. Rev.*, 42 (9) (maig 2013), p. 3862-3875.
- [77] PARIS, J. L.; CABANAS, M. V.; MANZANO, M.; VALLET-REGÍ, M. «Polymer-grafted mesoporous silica nanoparticles as ultrasound-responsive drug carriers». *ACS Nano*, 9 (11) (2015), p. 11023-11033.
- [78] STEWART, C. A.; FINER, Y.; HATTON, B. D. «Drug self-assembly for synthesis of highly-loaded antimicrobial drug-silica particles». *Sci. Rep.*, 8 (1) (2018), p. 895.
- [79] CASTELLS I GUARDIOLA, J. «El grafè». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 12 (2013), p. 22-34.
- [80] TOBIÁS ROSSELL, G. «Els nanotubs de carboni com a plantilles per al creixement dels cristalls més petits del món». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 9 (2010), p. 33-44.
- [81] LEE, H. C. [et al.]. «Review of the synthesis, transfer, characterization and growth mechanisms of single and multi-layer graphene». *RSC Adv.*, 7 (26) (2017), p. 15644-15693.
- [82] SHAKUN, A.; VUORINEN, J.; HOIKKANEN, M.; POIKELISPÄÄ, M.; DAS, A. «Hard nanodiamonds in soft rubbers: Past, present and future. A review». *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.*, 64 (2014), p. 49-69.
- [83] CURCIO, M. [et al.]. «Functionalized carbon nanostructures versus drug resistance: Promising scenarios in cancer treatment». *Molecules*, 25 (9) (abril 2020), art. 2102.
- [84] YANG, K.; ZHANG, S.; ZHANG, G.; SUN, X.; LEE, S.-T.; LIU, Z. «Graphene in mice: Ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy». *Nano Lett.*, 10 (9) (setembre 2010), p. 3318-3323.
- [85] TIAN, B.; WANG, C.; ZHANG, S.; FENG, L.; LIU, Z. «Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nano-graphene oxide». *ACS Nano*, 5 (9) (setembre 2011), p. 7000-7009.
- [86] LUCHERELLI, M. A.; YU, Y.; REINA, G.; ABELLÁN, G.; MIYAKO, E.; BIANCO, A. «Rational chemical multifunctionalization of graphene interface enhances targeted cancer therapy». *Angew. Chemie Int. Ed.* (abril 2020).
- [87] ESKIIZMIR, G.; BASKIN, Y.; YAPICI, K. «Graphene-based nanomaterials in cancer treatment and diagnosis». A: GRUMEZESCU, A. M. (ed.). *Fullerens, graphenes and nanotubes*. EUA: William Andrew, 2018, p. 331-374.
- [88] CHEN, Z.; MA, L.; LIU, Y.; CHEN, C. «Applications of functionalized fullerenes in tumor theranostics». *Theranostics*, 2 (3) (2012), p. 238-250.
- [89] PATEL, K. D.; SINGH, R. K.; KIM, H.-W. «Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics». *Mater. Horiz.*, 6 (3) (2019), p. 434-469.



C. Ramos Casanova



M. Llenas Martínez



S. Sandoval



G. Tobías Rossell

Carlota Ramos Casanova és graduada en enginyeria química per l'Institut Químic de Sarrià (IQS-URL, 2019). Va rebre una beca CSIC JAE Intro 2018 per a dur a terme una estada d'investigació a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), al grup del doctor Gerard Tobías, i un ajut de l'AGAUR (2017 SGR 581). Actualment cursa el Màster en Enginyeria Química a l'IQS-URL.

Marina Llenas Martínez és graduada en nanociència i nanotecnologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, 2015). Posteriorment va obtenir el Màster en Enginyeria Biomèdica de la Universitat de Barcelona i la Universitat Politècnica de Catalunya (UB-UPC, 2017). Actualment cursa el doctorat en ciència de materials de la UAB, al grup del doctor Gerard Tobías a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), centrat en la síntesi i la funcionalització de nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i la teràpia del càncer.

Stefania Sandoval va rebre la llicenciatura en química per la Universitat de l'Atlàntic (Colòmbia, 2009) i posteriorment va ser guardonada amb una beca de la Fundació Carolina per a cursar el Màster en Química Inorgànica i Molecular a la Universitat d'Alcalá de Henares. Va obtenir el doctorat en ciència de materials per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, ICMAB, 2016) i actualment treballa com a investigadora postdoctoral al grup del doctor Gerard Tobías a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), en la síntesi i la modificació de nous nanomaterials inorgànics per a aplicacions biomèdiques.

Gerard Tobías Rossell és llicenciat en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (2000) i doctor (UAB, ICMAB, 2004). Va ser investigador visitant a The Ames Laboratory (EUA) i a l'EMAT (Bèlgica). Entre 2004 i 2009 va realitzar una etapa postdoctoral a la Universitat d'Oxford (Regne Unit). El 2009 es va incorporar a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), on actualment és investigador científic del CSIC i lidera el projecte NEST (ERC Consolidator Grant, 725743).