

## NANOTECNOLOGÍA APLICADA EN TERAPIA FOTODINÁMICA, UNA NUEVA GENERACIÓN: UNA REVISIÓN

NANOTECHNOLOGY APPLIED IN PHOTODYNAMIC  
THERAPY, A NEW GENERATION: A REVIEW

*Luis Adrián Ontiveros Gómez<sup>1</sup>  
Eduardo Arturo Elizalde Peña<sup>2</sup>*

*<sup>1,2</sup> Universidad Autónoma de Querétaro,  
México.*

*<sup>1</sup> [lontiveros14@alumnos.uaq.mx](mailto:lontiveros14@alumnos.uaq.mx)*

*<sup>2</sup> [eelizalde@uaq.edu.mx](mailto:eelizalde@uaq.edu.mx).*



## RESUMEN

La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés), es una técnica no invasiva para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas las de tipo oncológico. Para ello, se usa un fotosensibilizador (FS); es decir, una molécula que absorbe un fotón de luz y estimula la promoción del estado basal a uno de singulete excitado con poca duración. El FS ideal debe tener las siguientes características: anfili-cidad, acumulación preferente en tejido tumoral y desplazamiento rápido del tejido sano, toxicidad en oscuro despreciable, alto rendimiento cuántico de estado triplete, entre otras. Varios FS muestran dichas condiciones a través de diferentes generaciones: en la primera están las hematoporfirinas y fotofrininas, que debido a su baja pureza química y poca penetración en tejidos se pasaron a la segunda generación para continuar su formación; dado a que los FS presentaron baja solubilidad se procedió a un estudio de nuevos métodos para el transporte de fármacos. Finalmente, la tercera generación consistió en la síntesis de nuevas sustancias con mayor afinidad a tejidos tumorales para resolver las

*Te presentamos un repaso simplificado de las generaciones de fotosensibilizadores desarrolladas desde su introducción por Oscar Raab y Von Tappeiner, así como las perspectivas a futuro, ventajas y desventajas de dichos compuestos.*

fallas de las generaciones predecesoras. El proceso involucró la combinación de FS de la segunda generación con nanomateriales como compuestos transportadores o estimulantes. Con el uso de los nanomateriales como FS se empezó a desarrollar una cuarta generación; las moléculas han demostrado la capacidad de generar estados cuánticos excitados para su uso en PDT. Por consiguiente, este artículo presenta los obstáculos a vencer, las numerosas aplicaciones y limitaciones de los fotosensibi-

lizadores a través de sus generaciones para estimular el desarrollo de nuevos compuestos para futuros tratamientos del cáncer.

**Palabras clave:** fotosensibilizadores, nanomaterial, oxígeno singulete, terapia fotodinámica.

## ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a non invasive technique for the treatment of various diseases as well as different types of cancer. To that end, it uses a photosensitizer (Ps), which is a molecule that absorbs a photon of light to stimulate the promotion from ground state to a short lived excited singlet state. The ideal Ps is expected to have the abilities to preferentially accumulate in tumor tissue and rapidly clear from normal tissue, amphiphilicity, negligible dark toxicity, high quantum yield of triplet state formation, among others. Some of these conditions are seen in Ps of different generations. The first one involved the study of hematoporphyrin and photofrin, but due to the limitations of these Ps, such as low chemical purity and poor tissue penetration, a second generation was developed. This generation has the limitation of poor water solubility and forces the need of new methods of drug delivery. The third generation was developed to tackle this issue and is based on the synthesis of substances with higher affinity to the tumor tissue. Some of these combines the second generation of Ps with nanomaterials used as carriers or stimulants. Consequently, a new generation has been developed. This fourth generation involves the utilization of nanomaterials as photosensitizers which had been proved to generate short lived excited singlet state. Therefore, this

article presents numerous applications and limitations of photosensitizers throughout generations in order to stimulate the development of new compounds, as well as the obstacles that must be overcome to scale the application of PDT in future cancer treatments.

**Keywords:** photosensitizer, nano-material, singlet oxygen, photodynamic therapy.

## INTRODUCCIÓN

La PDT es una técnica no invasiva para el tratamiento de enfermedades oncológicas y de otros tipos. En sus primeros usos, se conocía como fotoquimioterapia; sin embargo, el término se modificó para resaltar la naturaleza poco dañina del FS utilizado [3]. Involucra el uso de especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por un fotosensibilizador o un colorante no tóxico en presencia de luz con baja intensidad y oxígeno molecular [1, 2].

Las investigaciones de Hermann von Tappeiner y Oscar Raab establecieron las bases de la PDT e incluyeron un estudio sobre la influencia de la acridina y sus derivados en infusorias junto con otros protozoarios. Raab incubó acridina y derivados *in vitro* con colorantes no tóxicos a diferentes concentraciones para determinar el umbral de toxicidad. Los resultados demostraron que los experimentos variaban con la presencia de luz. Si bien, era conocida la capacidad de absorción de luz y emisión de fluorescencia en los colorantes, Raab solo especuló que el efecto tóxico estaba mediado por esta última. Este fenómeno se denominó terapia fotodinámica [4].

Por lo tanto, la PDT se basa en la acumulación de FS en tejidos patológicos a través de una

aplicación local o sistémica. Después, se absorbe radiación a una longitud de onda específica para iniciar un proceso de activación hasta obtener la destrucción selectiva de células inapropiadas.

## MECANISMOS EN PDT

El tiempo de vida de un FS es de nanosegundos, por consiguiente, la interacción con las moléculas circundantes es menos significativa. No obstante, el FS puede decaer a su estado original a través de procesos radiativos (fluorescencia) y no radiativos, en los que se llega tanto al estado fundamental ( $S_0$ ) como al excitado triplete ( $T_1$ ) a través de la conversión interna o el cruce entre sistemas (ISC, por sus siglas en inglés), respectivamente.

El tiempo de vida de la fase de excitación  $T_1$  va desde los micro hasta los milisegundos, lo suficiente para apreciar el fenómeno de fosforescencia. Este proceso de relajación, conocido como *quenching*, incluye la abstracción de hidrógeno y la transferencia oxidativa, energética y de carga [5].

Hay dos aspectos importantes en la PDT: el proceso de absorción de luz y la transferencia de energía. Durante el primero, uno de los

dos electrones del FS, con espines opuestos, pasa a un orbital excitado ( $S_1$ ) con la misma orientación del espín, mientras que, en el segundo, también conocido como proceso de relajación, el electrón pierde energía mediante la emisión de fluorescencia o debido a la conversión interna en forma de calor. También puede lograrse a través del ISC, donde el espín excitado se invierte para formar el estado triplete excitado  $T_1$ ; es decir, electrones de conformación paralela [6].

Como se observa en la Figura 1, hay dos tipos de mecanismos para producir las ROS. En el de tipo I un electrón se transfiere a un sustrato que converge en la producción de radicales o de iones radicales que interactúan con oxígeno para generar especies citotóxicas (como lo son los radicales hidroxilo, peróxido de hidrógeno y aniones superóxidos) [7]. Mientras tanto, en el de tipo II, el FS ( $T_1$ ) interactúa con oxígeno triplete ( $^3O_2$ ) a través de una transferencia de energía para crear el oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) [8].

Una vez en el cuerpo, los fotosensibilizadores actúan de tres maneras en las células no deseadas:

- Provocando daño celular.
- Causando daño vascular.
- Activando el sistema inmune.

Tabla 1. Mecanismos de reacción de un FS en PDT [5].

PROCESO	PASO	REACCIÓN
RADIATIVO	Excitación Fluorescencia	$FS(S_0) + hv \rightarrow FS(S_1)$ $FS(S_1) \rightarrow FS(S_0) + hv_F$
NO RADIATIVO	ISC Conversión interna Fosforescencia	$FS(S_1) \rightarrow FS(T_1)$ $FS(S_1) \rightarrow FS(S_0)$ $FS(T_1) \rightarrow FS(S_0) + hv_p$
QUENCHING	Transferencia de energía Transferencia de electrones Desactivación física	$FS(T_1) + ^3O_2 \rightarrow FS(S_0) + ^1O_2$ $FS(T_1) + ^3O_2 \rightarrow FS^+ + O_2^-$ $FS(T_1) + ^3O_2 \rightarrow FS(S_0) + ^3O_2$

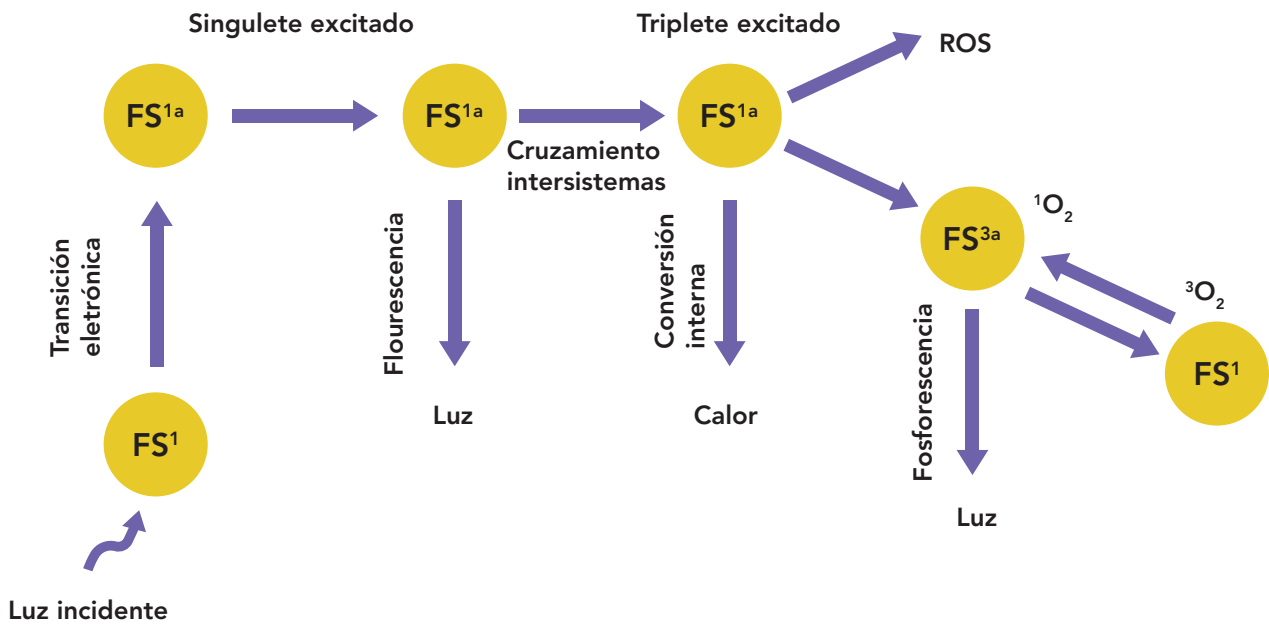


Figura 1. Proceso fotofísico y fotoquímico en PDT [13].

El daño celular manifiesta una interacción con la mitocondria, lo que incita la apoptosis por medio de la liberación de citocromas c. De igual manera, al interactuar con el citoplasma se estimula el mismo mecanismo con el daño a la proteína NF-kB, la cual es responsable de la transcripción del ADN; al tener contacto con el retículo endoplasmático se promueve la autofagia a través de la activación de la proteína mTOR, responsable de la transcripción del ARNm. También se causa la desintegración de la membrana celular, provocando necrosis.

Por otro lado, el daño vascular presenta la disminución local de oxígeno y nutrientes, resultando en apoptosis, necrosis o autofagia. Por último, la activación del sistema inmune moviliza las células T, mismas que accionan la apoptosis [9].

Los tratamientos contra el cáncer alteran expresiones de varias funciones celulares, incluyendo las de proteínas de choque térmico cuya función es responder contra el estrés, asimismo, su comportamiento es dual: tienen propieda-

des anticáncer, y asisten la supervivencia de las células, así como la oposición a la apoptosis mediante reparaciones y replegamiento de péptidos mal doblados o dañados. Esto provoca mecanismos de resistencia celular, que pueden afectar el rendimiento de la PDT [10].

### FOTOSENSIBILIZADORES

El fotosensibilizador, la radiación a una longitud de onda apropiada (luz) y el oxígeno molecular son los tres elementos funcionales en la PDT. Asimismo, la reacción fundamental para esta involucra la absorción de luz por el FS y las subsecuentes transferencias para inducir la producción de especies citotóxicas [11].

El fotosensibilizador ideal debe tener alta pureza química, estabilidad a temperatura ambiente, máximos y mínimos de absorción de 600 a 800 nm, solubilidad en el cuerpo y alta selectividad, además de no tener toxicidad en oscuro ni absorción solapada con melatonina, hemoglobina y oxihemoglobina. Por lo tanto, los

FS están clasificados en generaciones, y cada una resuelve los problemas de la anterior [12].

### PRIMERA GENERACIÓN

Oscar Raab y Von Tappeiner implementaron el primer fotosensibilizador sintetizado en 1904. Pese a que esta terapia se olvidó por décadas, fue hasta 1970 cuando la PDT llegó a escalar en el comercio con la introducción de una mezcla de porfirinas denominada como *derivados de hematoporfirina* (HpD) por el Dr. Thomas Dougherty. En el trabajo, obtuvieron el FS a través de modificación química seguido de una purificación [14].

### HPD

Este compuesto es una mezcla de constitución variable obtenida por diferentes métodos, pero debido a su complejidad las evaluaciones biológicas para PDT son difíciles de obtener. Su síntesis consiste en un tratamiento con una mezcla de ácido sulfúrico, seguido por la precipitación del producto una

vez neutralizado, con el fin de estimular la formación en serie de ésteres de porfirinas con grupos  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  y  $-\text{CHOH}-\text{CH}_3$  como cadenas laterales. Los productos se añaden a bases diluidas para generar las soluciones inyectables [15].

### FOTOFIRINA II

Una mezcla de ésteres de polihematoporfirina derivadas de sangre bovina. El componente principal es la dihematoporfirina, y ha demostrado eficacia contra los cánceres de pulmón, colon-recto, boca, mama y ovarios [16-20]. Los principales problemas con los FS de esta generación son su poca pureza química, baja penetración tisular y largo tiempo de vida media, el cual provoca hipersensibilidad en la piel.

### SEGUNDA GENERACIÓN

Las desventajas de los FS anteriores forzaron el desarrollo de nuevos compuestos. Los elementos característicos de esta generación incluyen una mayor selectividad, alta pureza química y rendimiento de formación de oxígeno singulete, rápida eliminación en el cuerpo y mejor penetración en los tejidos. Esta última se debe a los máximos de absorción en los rangos de 650-800 nm [21].

### ÁCIDO 5-AMINOLEVULÉICO (ALA)

Se trata de una sustancia de suma importancia por su descubrimiento como precursora del FS protoporfirina IX. Su uso es de manera tópica u oral en distintas aplicaciones clínicas: gliomas humanos y carcinoma en el colon, por ejemplo [22, 23]. También se

ha utilizado para la mejoría del contraste de cáncer de cerebro y de gliomas malignos [24, 25].

### TEXAFIRINAS

Compuestos probados con éxito en PDT con células de cáncer de mama [27], se trata de porfirinas tetrapirrólicas de tipo pentasa con energías de absorción ópticas bajas para la formación de estados  $T_1$  con alto rendimiento cuántico de oxígeno singulete [26]. Son solubles en agua con una absorción máxima en 732 nm.

### CLORINAS

Los FS a base de clorinas tienen aplicaciones como fármacos citotóxicos, de modo que son utilizados por sus bandas de absorción de tipo Soret y Q a 415 y 650 nm, respectivamente. Su estructura contiene porfirinas y algunos derivados utilizados en PDT [28].

### BACTERIOCLORINAS

A diferencia de las porfirinas, que contienen un sistema tetrapirrólico completo, las bacterioclorinas poseen dos pirroles reducidos en los lados opuestos del macrociclo. Son excelentes ejemplos de compuestos absorbentes en el infrarrojo cercano, también conocido como NIR por sus siglas en inglés, porque la radiación penetra más en los tejidos mostrando baja toxicidad en oscuro y alta fototoxicidad con células de varios tipos de cáncer [29]. Al presentar una reducción progresiva de  $2e^-/2H^+$ , cambia el espacio prohibido de los orbitales HOMO y LUMO; después de la reacción se incrementa la absorción en el NIR [30].

### FTALOCIANINAS

Estos compuestos tienen propiedades superiores de síntesis y son modificables para alterar su hidrofiliidad, estabilidad y absorción a longitudes de onda más grandes, de modo que promuevan altos coeficientes de extinción y mejores rendimientos de oxígeno singulete [31]. Las ftalocianinas se diferencian estructuralmente de las porfirinas debido a un anillo del macrociclo mayor que las dota con las propiedades antes mencionadas [32]. Los metales coordinados en su interior pueden controlar las características físicas de la mezcla a través de modificaciones sintéticas [33]. Los elementos de capa abierta o paramagnéticos como el  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{VO}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$  y  $\text{Pd}^{2+}$  generan complejos con excitaciones de  $T_1$  menores debido al incremento del cruzamiento intersistemático al estado basal. Otros elementos con orbitales d o diamagnéticos, tales como el  $\text{Zn}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  y  $\text{Ga}^{3+}$  producen altos rendimientos de  $T_1$  con tiempos de vida mayores [34].

### COLORANTES SINTÉTICOS

Son más utilizados en la terapia de inactivación fotodinámica que en aplicaciones contra el cáncer. Incluyen la fenotiazina y sus sales, como son los azules de metileno y toluidina [35-37], así como las de rosa de Bengala, pertenecientes a la familia de colorantes fluorescentes de xantano y escuarinas [38]. Contienen orbitales deslocalizados que aportan una buena absorción en el rango visible; asimismo, algunos incluyen metales pesados en su estructura que incrementan el rendimiento de  $T_1$  en la molécula, y facilitan el ISC [39, 40].



Los FS de segunda generación padecen como principales desventajas la poca especificidad hacia las células tumorales, además de la propensión a agregarse en solución. La capacidad de producir oxígeno singulete por actividad fotodinámica es una propiedad exclusiva de especies monoméricas [41].

### TERCERA GENERACIÓN

La estructura planar de los FS necesaria para la absorción de luz les confiere propiedades hidrofóbicas que promueven su agregación [42]. El principal objetivo de esta generación es incrementar la selectividad, para ello se puede recurrir al encapsulamiento o inmovilización del FS, para de ese modo generar ciertas modificaciones: combinación con moléculas receptoras, con anticuerpos monoclonales dirigidos al antígeno específico de la célula de cáncer, y uso de marcadores de superficie tumoral como receptores del factor de crecimiento, de transferrina o de hormonas. Estas mejoras se pueden obtener por medio de nanoplataformas capaces de adquirir distintos mecanismos de selectividad [43, 44].

### NANOPARTÍCULAS TRANSPORTADORAS DE FS

Las nanopartículas (NP) tienen un tamaño submicrométrico; poseen ventajas en su uso como vehículos transportadores de fármaco y ofrecen protección contra enzimas degradantes y control de dosificación a las células marcadas. También, sus dimensiones les permiten penetrar en las células, además de tener fotoestabilidad y biocompatibilidad a través de caminos metabólicos naturales [45]. Son de gran utilidad en PDT gracias a una

alta área superficial por el incremento efectivo del FS transportable, además de que previenen la dosificación anticipada para evitar la acumulación en tejido sano; permiten el transporte seguro a través del torrente sanguíneo gracias a la obtención de anfifilicidad, que aumenta la permeabilidad y el efecto de retención. Esto último provoca que el FS se mantenga en el tejido tumoral [46]; por ejemplo, las nanoesferas de cianoacrilato, con tamaños entre 150 y 250 nm, sintetizadas por medio de la polimerización interfacial en una emulsión de agua y aceite para encapsular ftalocianina o derivados de naftalocianina, resultaron de utilidad para su posible aplicación en PDT a diferentes zonas afectadas en el cuerpo [47].

Algunos estudios han confirmado que las nanopartículas con doble capa de hidróxido de Al-Mg cubiertas con quitosano para su incorporación en indocianina verde disminuyeron hasta el 50 % de viabilidad celular [48]. Entre otras aplicaciones, la PLGA y las nanopartículas de dipirrometano de boro diodinado con un recubrimiento de quitosano presentaron mejoras en la fotocitotoxicidad y selectividad sobre células cancerígenas murinas (4T<sub>1</sub>) y mamarias (MDA-MB-231) [49]. El quitosano es eficiente en el transporte de distintos fármacos, así como de nanopartículas dopadas con FS [50]; de igual manera, hay estudios sobre la encapsulación de FS en NP de sílice que las mostraron como un transporte eficaz en medios acuosos [51].

### FULLERENOS

Kroto *et al.* los sintetizaron por primera vez mediante la vaporización inducida por un láser de grafito con flujo altamente denso en helio

[52]. Su estructura consiste en átomos de carbono unidos en anillos de pentágonos y hexágonos, donde los más comunes son los C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub> deficientes de un electrón; dicha carencia favorece su interacción con compuestos que poseen grupos donadores de electrones [53, 54]. Sus derivados son empleados como vehículos apropiados de fármacos en consideración por su baja toxicidad sistémica y sus propiedades fotoquímicas y fluorescentes superiores. Gracias a estas, el C<sub>60</sub> y sus resultantes sirven como transportadores de fármacos quimioterapéuticos y FS o agentes fototérmicos para potenciar los efectos anticáncer [55]. Por ejemplo, un híbrido de porfirina-fullereno con solubilidad aumentada y habilidades de complejización de catión superiores tiene un alto rendimiento cuántico de oxígeno singulete [56].

### NANOTUBOS DE CARBONO (CNT)

Consisten en láminas de grafito (grafeno) enrolladas con dimensiones en el rango de nanómetros, por lo que se tienen dos tipos: nanotubos monocapa (SWCNT) y nanotubos multicapa (MWCNT) [57]. Este material es insoluble en la mayoría de solventes y soluciones acuosas; tiene una alta afinidad de adsorción y, al ser funcionalizado con grupos carboxilo e hidroxilo, puede ionizarse negativamente al aumentar el pH y tiene propiedades ópticas únicas con valores bajos de la banda prohibida y fotoluminiscencia en el NIR [58]. Los CNT pueden utilizarse como vehículos de FS con alta penetración en la membrana celular para su empleo en PDT. Por ejemplo, un fotosensibilizador hidrofóbico se une a un CNT vía interacción p-p (como en la funcionalización de los SWCNT con veteporfirina) de tal forma que se obtenga un

elevado rendimiento cuántico de  $^1\text{O}_2$  [59].

Otras aplicaciones son el complejo SWCNT-porfirina, que demostró dañar la membrana celular de bacterias tras irradiación [60], y los SWCNT recubiertos por azul de Evans y  $\text{Ce}_6$  soportado en albúmina, los cuales pueden aumentar la estabilidad y prolongar la circulación sistémica (estos últimos resultaron en una fluorescencia dual y una imagen fotoacústica que guía el efecto sinérgico de PTT/PDT en el tumor) [61]. Algunas aplicaciones de los MWCNT lo han confirmado como una plataforma multifuncional para el PTT/PDT y quimioterapias vía conjugación con m-tetrahidroxifenilclorinas [62].

La complejización de los CNT y los FS ha servido para imagenología de cáncer. Asimismo, varios estudios confirman que los mismos nanotubos producen altas relaciones de señal-ruido al emplearse para la detección de células cancerígenas mediante fluorescencia [63, 64].

## GRAFENO

Se trata de un nanomaterial formado por una o varias láminas de carbono con el grosor de un átomo de C  $\text{sp}^2$  hibridizado arregladas en anillos de seis miembros. Posee una mayor área superficial que los SWCNT (debido a que las dos caras planares son accesibles para sorción), así como gran fuerza mecánica, elasticidad y conducción térmica [65]. La forma del óxido de grafeno (GO) tiene mejoras en la solubilidad con agua y absorbancia intrínseca en el NIR, también presenta facilidad en la modificación de superficie y biocompatibilidad, lo cual amplía su límite de aplicaciones biológicas. En PDT el GO puede entregar FS a células tumorales, de modo que

estas se dañen y por consecuencia se optimice el efecto terapéutico. Tal como en la funcionalización de las láminas con el copolímero plurónico conjugado con azul de metileno vía electrostática, se muestra un mayor consumo de células cancerígenas que sanas. En ausencia de luz no presentó mayor toxicidad hacia las sanas [66]. También hay estudios de nanoacarreadores de GO acoplados con nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_2$  y quitosano para el transporte de FS, que manifiestan alta estabilidad, adecuada solubilidad en agua y biocompatibilidad que promueve la producción y liberación de  $^1\text{O}_2$  en comparación con el FS solo [67].

## NANOPARTÍCULAS UP CONVERTING (UCN)

El término *upconverting* refiere a un proceso donde dos o más fotones de luz incidente son absorbidos y transformados en un solo fotón de mayor energía (emisión anti-stokes); es decir, consiste en la transición del estado basal al excitado a partir de la absorción simultánea de dos fotones [68]. Hay varios estudios de estas nanopartículas en PDT; por ejemplo, las de  $\text{NaYF}_4$  dopadas con  $\text{Er}^{3+}$  y  $\text{Tm}^{3+}$  conjugadas con ftalocianina, clorina, ALA y tetrafenilporfirina (TPP) presentaron una mejora en la difusión de ROS con bajas concentraciones de FS, y una alta reducción en el crecimiento del tumor [46]. Por otro lado, las nanopartículas de oro combinan dos importantes propiedades: la resonancia de superficie de plasmón y la habilidad de convertir luz en calor. La primera propiedad mejora la luz incidente incrementando la eficiencia de excitación del FS, mientras que la segunda permite combinar PDT con PTT [69].

## PUNTOS CUÁNTICOS (QD)

Los QD son nanopartículas cuyos electrones y huecos están confinados en las tres dimensiones del radio de Bohr; proporcionan propiedades ópticas únicas, entre ellas: una gran área superficial y sección transversal de absorción de dos fotones, así como un amplio rango de absorción y bandas de emisión nítidas, color de fotoluminiscencia ajustable por tamaño, fotoestabilidad, y fotoluminiscencia en NIR. Esta última constituye una propiedad importante para la imagenología y PDT [70]. A modo de ejemplo está la preparación de una mezcla no covalente de puntos cuánticos de CdSe y ftalocianina de zinc que posee altas eficiencias de  $^1\text{O}_2$  con estabilidad del sistema híbrido, donde los QD actúan como donadores de energía [71].

Los fotosensibilizadores modificados con nanotecnología denotan una eficiencia en sus rendimientos al igual que una mejora en el ataque contra la resistencia celular, por lo que se ha recomendado practicar un acercamiento multifuncional con la aplicación de FS modificados y nanomateriales o ligantes celulares para producir compuestos fotosensibilizantes únicos con propiedades intrínsecas [72].

## METODOLOGÍA

La elaboración de este trabajo tomó en cuenta los pasos para una revisión presentada por el Dr. Figueroa. La recopilación bibliográfica constó de fuentes primarias y secundarias de información; la selección de datos se llevó a cabo de acuerdo a la calidad, profundidad del análisis y validez de los trabajos; se organizó y estructuró el informe



elaborado a partir de la combinación de resultados de diferentes autores. Por último, se argumentó sobre las limitaciones y problemas que se tienen actualmente en la terapia fotodinámica [73].

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los resultados de la revisión bibliográfica y de su parte experimental correspondiente han propiciado el desarrollo de una nueva generación de fotosensibilizadores:

### CUARTA GENERACIÓN

#### NANOPARTÍCULAS

Las NP de  $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$  son fotosensibilizadores prometedores debido a su efecto único de fototoxicidad estimulada por radiación ultravioleta. De igual manera, pueden generar ROS en las células tumorales después de ser irradiadas [74, 75]. Por otra parte, en 2010 se inició el estudio del efecto fotocatalítico de las NP de  $\text{ZnO}$  en combinación con UVA-1 sobre carcinomas en PDT: resultó en un decremento de la concentración celular a 2 mg/ml tras quince minutos de irradiación UVA-1 [76]. Estas NP han demostrado que su toxicidad para células de cáncer depende del tiempo y la concentración, como fue el caso del carcinoma hepatocelular (SMMC-721) *in vitro* que, al recibir radiación UV, demostró una supresión óptima de la proliferación de células no deseadas [77]. Las NP de dióxido de titanio pueden absorber radiación UV; es decir que proporcionan una mayor actividad fotocatalítica. Dicha propiedad se aprovecha para la inducción de estrés oxidativo en células cancerosas mediante la activación de caspase-3, que incita la apoptosis [78].

#### FULLERENOS

Son moléculas con propiedades de FS basadas en su fotoestabilidad, bajo fotoblanqueo y modificación estructural directa. Funcionan de modo similar a una antena de captación de luz; esta característica permite incrementar los rendimientos cuánticos de la producción de ROS, muy útiles en PDT [79]. La baja dispersabilidad de los fullerenos es un problema mayor en muchos solventes, especialmente en agua, donde el oxígeno singlete es más longevo. En consecuencia, con motivo de incrementar su solubilidad en agua, se desarrollaron métodos para funcionalizar los fullerenos con grupos hidrofílicos [80]. Por ejemplo, la aplicación del  $\text{C}_{60}(\text{OH})_{24}$ , el cual denotó fototoxicidad contra pigmentos epiteliales de la retina humana, provocando el surgimiento de apoptosis temprana [81].

Los fullerenos son candidatos potenciales para su uso en PDT, gracias a la fotoexcitación de  $\text{C}_{60}$  y  $\text{C}_{70}$ , la cual promueve la generación eficiente de  $^1\text{O}_2$  [82].

#### NANOTUBOS DE CARBONO

Los SWCNT son materiales empleados en PTT; además de ser fluorescentes, han sido utilizados como un FS potencial por su fotogeneración de  $^1\text{O}_2$  y otras ROS en su funcionalización con polietilenimina y polivinilpirrolidona mediante irradiación de luz visible [83]. Su aplicación en PDT indica que el efecto fotodinámico depende del tiempo de iluminación, pero también del método de modificación encargado de mejorar su efectividad terapéutica en tratamientos contra el cáncer [84]. Se ha demostrado que es posible obtener un óptimo rendimiento de

formación de  $^1\text{O}_2$  si los CNT se modifican con grupos carboxilo para facilitar su dispersión en agua.

Este estudio comparó los MWCNT con los SWCNT, y concluyó que los segundos son más fotorreactivos [85]. Existen dos modalidades de efectos fototerapéuticos de los SWCNT: calentamiento y generación de ROS mediante acciones fototérmicas y fotodinámicas, respectivamente; la generación de calor de un FS fotoexcitado ocurre por medio de un proceso no radiativo, mientras que los ROS se generan de la transferencia de electrones o energía subsecuente a  $^3\text{O}_2$ . Ambos mecanismos son competitivos y la preferencia por cualquiera de ellos depende de la estructura electrónica del FS. Por esta razón, la pureza y configuración de los SWCNT es de suma importancia en la fotogeneración de  $^1\text{O}_2$  [86].

#### GRAFENO

Si se irradian, algunos derivados del grafeno pueden producir ROS y dar rendimientos cuánticos mayores a los de FS convencionales [87]. Por ejemplo, los puntos cuánticos de óxido de grafeno aumentaron el rendimiento cuántico debido a la presencia de grupos oxigenados y nanopartículas *upconverting*, que al ser irradiadas con NIR, emiten luz visible y como resultado generan una mayor captación celular; este nanomaterial usado como fotosensibilizador indujo daños nulos a los órganos sanos [88].

#### PUNTOS CUÁNTICOS

Es importante tener puntos cuánticos con fotoluminiscencia estable y abundante distribuida en las regiones NIR y visible, para progresar en las aplicaciones de



imagenología y PDT. Adicionalmente, una banda ancha y una sección transversal de absorción de dos fotones amplia se transforman en herramientas para la fotoactivación mediante fuentes de NIR o luz visible [71]. La producción fotoinducida de intermediarios del ROS de CdSe-ZnS ha sido estudiada y convertida en una investigación emergente con potencial aplicación en PDT, debido al daño causado en el plásmido de ADN, donde se abre la posibilidad de PDT dirigida a núcleos celulares malignos [89]. En otro estudio, se demostró el efecto citotóxico de estos puntos cuánticos sobre células de cáncer pancreático [90].

Las ventajas de los puntos cuánticos sobre los FS convencionales radican en sus propiedades ópticas modificables y la superficie química de los primeros. Como ya se ha mencionado, los puntos cuánticos también se emplean como donadores de energía de un FS a través de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia o por interacción directa con oxígeno molecular por medio del mecanismo de transferencia de energía para generar  $^1\text{O}_2$  [91].

Los nanomateriales se han aplicado extensamente con los fotosensibilizadores. Durante el desarrollo de estos compuestos conjugados se descubrió el comportamiento de FS de los nanomateriales, tales como las nanopartículas, los fullerenos, los nanotubos de carbono, el grafeno y los puntos cuánticos. Estos nuevos fotosensibilizadores, pertenecen a una nueva generación dado su tamaño y propiedades conjuntas acumulables selectivamente en células de cáncer. Por consiguiente, provocan una menor resistencia celular, además de mostrar excitaciones a longitudes de onda óptimas.

## CONCLUSIONES

La terapia fotodinámica ofrece una sobresaliente ventaja sobre los métodos convencionales contra el cáncer: es menos invasiva que los procedimientos quirúrgicos; y además, los efectos secundarios son menores que los de la quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, hay numerosos obstáculos por vencer en PDT, como la fotosensibilidad generada posterior a la aplicación, el tratamiento de metástasis, la oxigenación de los tejidos y la entrega dirigida del FS al tejido.

En este trabajo se teoriza que esta nueva generación fue descubierta durante el desarrollo de los FS de tercera generación donde los nanomateriales ofrecen soluciones a las limitaciones actuales; de igual manera, se busca esclarecer nuevas metas por alcanzar para la nanotecnología y la PDT. La finalidad consiste en escalar sus aplicaciones en futuros tratamientos contra el cáncer a través de la síntesis de compósitos nanoestructurados selectivos con propiedades sinérgicas de PDT y PTT específicos y excitables en NIR. Generaciones futuras incluirán la combinación de nanomateriales con nanoestructuras de ADN artificial o anticuerpos para atacar el cáncer metastásico.



## REFERENCIAS

- [1] F. S. De Rosa y M. V. L. B. Bentley, "Photodynamic therapy of skin cancers: Sensitizers, clinical studies and future directives", *Pharm. Res.*, vol. 17, no. 12, pp. 1447–1455, 2000, DOI: 10.1023/A:1007612905378.
- [2] G. B. Kharkwal, S. K. Sharma, Y. Huang, T. Dai y M. R. Hamblin, "Photodynamic therapy for infections: Clinical applications", *Lasers Surg. Med.*, vol. 43, no. 7, pp. 755–767, 2011, DOI: 10.1002/lsm.21080.
- [3] D. Luo, K. A. Carter, D. Miranda y J. F. Lovell, "Chemophototherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors", *Adv. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–24, 2017, DOI: 10.1002/advs.201600106.
- [4] R. M. Szeimies, J. Dräger, C. Abels y M. Landthaler, "Chapter 1 History of photodynamic therapy in dermatology", *Compr. Ser. Photosciences*, vol. 2, no. C, pp. 3–15, 2001, DOI: 10.1016/S1568-461X(01)80105-8.
- [5] F. Wilkinson, W. P. Helman y A. B. Ross, "Quantum Yields for the Photosensitized Formation of the Lowest Electronically Excited Singlet State of Molecular Oxygen in Solution", *J. Phys. Chem. Ref. Data*, vol. 22, no. 1, pp. 113–262, 1993, DOI: 10.1063/1.555934.
- [6] L. Benov, "Photodynamic Therapy: Current Status and Future Directions", 2014, DOI: 10.1159/000362416.
- [7] L. Huang, Y. Xuan, Y. Koide, T. Zhiyentayev, M. Tanaka y M. R. Hamblin, "Type I and Type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: An in vitro study on gram-negative and gram-positive bacteria", *Lasers Surg. Med.*, vol. 44, no. 6, pp. 490–499, 2012, DOI: 10.1002/lsm.22045.
- [8] X. Li et al., "Phthalocyanines



- as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years", *Coord. Chem. Rev.*, vol. 379, pp. 147–160, 2019, DOI: 10.1016/j.ccr.2017.08.003.
- [9] P. Mroz, A. Yaroslavy, G. B. Kharkwal y M. R. Hamblin, "Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer", *Cancers (Basel)*, vol. 3, no. 2, pp. 2516–2539, 2011, DOI: 10.3390/cancers3022516.
- [10] C. C. Benz y C. Yau, "Ageing, oxidative stress and cancer: Paradigms in parallax", *Nat. Rev. Cancer*, vol. 8, no. 11, pp. 875–879, 2008, DOI: 10.1038/nrc2522.
- [11] C. A. Robertson, D. H. Evans y H. Abrahamse, "Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT", *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 96, no. 1, pp. 1–8, 2009, DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001.
- [12] R. R. Allison y K. Moghissi, "Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms", *Clin. Endosc.*, vol. 46, no. 1, pp. 24–29, 2013, DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.24.
- [13] S. Kwiatkowski et al., "Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 106. Elsevier Masson SAS, pp. 1098–1107, oct. 01, 2018, DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
- [14] T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaup, D. Boyle y A. Mittleman, "Photodynamic Therapy for the Treatment of Malignant Tumors", *Cancer Res.*, vol. 38, no. 8, pp. 2628–2635, 1978.
- [15] D. Kessel, "Photodynamic therapy: From the beginning", *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 1, no. 1, pp. 3–7, 2004, DOI: 10.1016/S1572-1000(04)00003-1.
- [16] T. C. Z. Haixia Qiu, Michael M. Kim, Rozhin Penjweini, Jarod C. Finlay, Theresa M. Busch, Tianhao Wang, Wenshen Guo, Keith A. Cengel, Charles B. Simone II y Eli Glatstein, "Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study", *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 38, no. 1, pp. 42–49, 2016, DOI: 10.1111/ijlh.12426.
- [17] B. Sun, W. Li y N. Liu, "Curative effect of the recent photofrin photodynamic adjuvant treatment on young patients with advanced colorectal cancer", *Oncol. Lett.*, vol. 11, no. 3, pp. 2071–2074, 2016, DOI: 10.3892/ol.2016.4179.
- [18] X. Wang et al., "Analysis of the in vivo and in vitro effects of photodynamic therapy on breast cancer by using a sensitizer, Sinoporphyrin sodium", *Theranostics*, vol. 5, no. 7, pp. 772–786, 2015, DOI: 10.7150/thno.10853.
- [19] J. M. Nauta et al., "Photofrin-mediated photodynamic therapy of chemically-induced premalignant lesions and squamous cell carcinoma of the palatal mucosa in rats", *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 26, no. 3, pp. 223–231, 1997, DOI: 10.1016/S0901-5027(97)80825-9.
- [20] C. M. Peterson, R. Reed, C. J. Jolles, K. Parker Jones, R. C. Straight y A. M. Poulson, "Photodynamic therapy of human ovarian epithelial carcinoma, OVCAR-3, heterotransplanted in the nude mouse", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 167, no. 6, pp. 1852–1855, 1992, DOI: 10.1016/0002-9378(92)91786-A.
- [21] A. Chiaviello, I. Postiglione y G. Palumbo, "Targets and mechanisms of photodynamic therapy in lung cancer cells: A brief overview", *Cancers (Basel)*, vol. 3, no. 1, pp. 1014–1041, 2011, DOI: 10.3390/cancers3011014.
- [22] I. Yoon, J. Z. Li y Y. K. Shim, "Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy", *Clin. Endosc.*, vol. 46, no. 1, pp. 7–23, 2013, DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.7.
- [23] A. Orenstein et al., "A comparative study of tissue distribution and photodynamic therapy selectivity of chlorin e6, Photofrin II and ALA-induced protoporphyrin IX in a colon carcinoma model", *Br. J. Cancer*, vol. 73, no. 8, pp. 937–944, 1996, DOI: 10.1038/bjc.1996.185.
- [24] M. Rapp, M. Kamp, H. J. Steiger y M. Sabel, "Endoscopic-Assisted Visualization of 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence in Malignant Glioma Surgery: A Technical Note", *World Neurosurg.*, vol. 82, no. 1–2, pp. e277–e279, 2014, DOI: 10.1016/j.wneu.2013.07.002.
- [25] R. Díez Valle, J. Slof, J. Galván, C. Arza, C. Romariz y C. Vidal, "Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study)", *Neurol. English Ed.*, vol. 29, no. 3, pp. 131–138, 2014, DOI: 10.1016/j.nrleng.2013.05.004.
- [26] A. Harriman, B. G. Maiya, T. Murai, G. Hemmi, J. L. Sessler y T. E. Mallouk, "Metallo-texaphyrins: A new family of photosensitizers for efficient generation of singlet oxygen", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, no. 5, pp. 314–316, 1989, DOI: 10.1039/C39890000314.
- [27] S. W. Young et al., "Lutetium texaphyrin (PCI-0123): A near-infrared, water-soluble photosensitizer", *Photochem. Photobiol.*, vol. 63, no. 6, pp. 892–897, 1996, DOI: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb09647.x.
- [28] Y. Ye, L. X. Wang, D. P. Zhang,

- Y. J. Yan y Z. L. Chen, "Studies on photodynamic mechanism of a novel chlorine derivative (TDPC) and its antitumor effect for photodynamic therapy in vitro and in vivo", *J. Innov. Opt. Health Sci.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2015, DOI: 10.1142/S1793545815400015.
- [29] B. Pucelik, A. Sułek y J. M. D. browski, "Bacteriochlorins and their metal complexes as NIR-absorbing photosensitizers: properties, mechanisms y applications", *Coord. Chem. Rev.*, vol. 416, 2020, DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213340.
- [30] F. Sperandio, Y.-Y. Huang y M. Hamblin, "Antimicrobial Photodynamic Therapy to Kill Gram-negative Bacteria", *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.*, vol. 8, no. 2, pp. 108–120, 2013, DOI: 10.2174/1574891x113089990012.
- [31] E. Ranyuk, N. Cauchon, K. Klarskov, B. Guérin y J. E. Van Lier, "Phthalocyanine-peptide conjugates: Receptor-targeting bifunctional agents for imaging and photodynamic therapy", *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 4, pp. 1520–1534, 2013, DOI: 10.1021/jm301311c.
- [32] Janine D. Miller, Elma D. Baron, Heather Scull, Andrew Hsia, Jeffrey C. Berlin, Thomas McCormick, Valdir Colussi, Malcolm E. Kenney, Kevin D. Cooper y Nancy Oleinick, "Photodynamic Therapy with the Phthalocyanine Photosensitizer", *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 3, pp. 316–323, 2019, [Online]. Available: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system.%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6591-4>.
- [33] R. M. Ion, "Porphyrins and Phthalocyanines: Photosensitizers and Photocatalysts", *Phthalocyanines Some Curr. Appl.*, no. June, 2017, DOI: 10.5772/intechopen.68654.
- [34] J. R. Darwent, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter y M. C. Richoux, "Metal phthalocyanines and porphyrins as photosensitizers for reduction of water to hydrogen", *Coord. Chem. Rev.*, vol. 44, no. 1, pp. 83–126, 1982, DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80518-4.
- [35] M. Wainwright y K. B. Crossley, "Methylene Blue - A therapeutic dye for all seasons?", *J. Chemother.*, vol. 14, no. 5, pp. 431–443, 2002, DOI: 10.1179/joc.2002.14.5.431.
- [36] S. P. Tseng et al., "Effects of toluidine blue O (TBO)-photodynamic inactivation on community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates", *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 50, no. 1, pp. 46–54, 2017, DOI: 10.1016/j.jmii.2014.12.007.
- [37] J. P. Tardivo, F. Adami, J. A. Correa, M. A. parecid. S. Pinhal y M. S. Baptista, "A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients", *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 11, no. 3, pp. 342–350, 2014, DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.04.007.
- [38] A. C. B. P. Costa, V. M. C. Rasteiro, C. A. Pereira, R. D. Rossoni, J. C. junqueira y A. O. C. Jorge, "The effects of rose bengal- and erythrosine-mediated photodynamic therapy on *Candida albicans*", *Mycoses*, vol. 55, no. 1, pp. 56–63, 2012, DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02042.x.
- [39] N. Xu et al., "Light-activated sealing of skin wounds", *Lasers Surg. Med.*, vol. 47, no. 1, pp. 17–29, 2015, DOI: 10.1002/lsm.22308.
- [40] E. L. Cole, E. Arunkumar, S. Xiao, B. A. Smith y B. D. Smith, "Water-soluble, deep-red fluorescent squaraine rotaxanes", *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, no. 30, pp. 5769–5773, 2012, DOI: 10.1039/c2ob06783h.
- [41] M. C. García Vior, L. E. Dixelio y J. Awruch, "Synthesis and properties of phthalocyanine zinc(II) complexes replaced with oxygen and sulfur linked adamantane moieties", *Dye. Pigment.*, vol. 83, no. 3, pp. 375–380, 2009, DOI: 10.1016/j.dyepig.2009.06.006.
- [42] H. Abrahamse y M. R. Hamblin, "New photosensitizers for photodynamic therapy", *Biochemical Journal*, vol. 473, no. 4. Portland Press Ltd, pp. 347–364, feb. 15, 2016, DOI: 10.1042/BJ20150942.
- [43] L. B. Josefsen y R. W. Boyle, "Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer?", *Br. J. Pharmacol.*, vol. 154, no. 1, pp. 1–3, 2008, DOI: 10.1038/bjp.2008.98.
- [44] H. Kataoka et al., "New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers", *Ann. Transl. Med.*, vol. 5, no. 8, pp. 1–7, 2017, DOI: 10.21037/atm.2017.03.59.
- [45] G. M. F. Calixto, J. Bernegossi, L. M. De Freitas, C. R. Fontana, M. Chorilli y A. M. Grumezescu, "Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: A review", *Molecules*, vol. 21, no. 3, pp. 1–18, 2016, DOI: 10.3390/molecules21030342.
- [46] S. S. Lucky, K. C. Soo y Y. Zhang, "Nanoparticles in photodynamic therapy", *Chem. Rev.*, vol. 115, no. 4, pp. 1990–2042, 2015, DOI: 10.1021/cr5004198.
- [47] A. Labib, V. Lenaerts, F. Chouinard, J. C. Leroux, R. Ouellet y J. E. van Lier, "Biodegradable Nanospheres Containing Phthalocyanines and Naphthalocyanines for Targeted Photodynamic Tumor Therapy", *Pharmaceutical*



- Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists, vol. 8, no. 8, pp. 1027–1031, 1991, DOI: 10.1023/A:1015809124895.
- [48] P. R. Wei y. Kuthati, R. K. Kankala y C. H. Lee, "Synthesis and characterization of chitosan-coated near-infrared (NIR) layered double hydroxide-indocyanine green nanocomposites for potential applications in photodynamic therapy", *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 9, pp. 20943–20968, 2015, DOI: 10.3390/ijms160920943.
- [49] S. H. Voon et al., "Chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic acid)- diiodinated boron-dipyrromethene nanoparticles improve tumor selectivity and stealth properties in photodynamic cancer therapy", *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 12, no. 7, pp. 1431–1452, 2016, DOI: 10.1166/jbn.2016.2263.
- [50] G. M. F. Calixto et al., "Chitosan-Based Drug Delivery Systems for Optimization of Photodynamic Therapy: a Review", *AAPS PharmSciTech*, vol. 20, no. 7, Springer New York LLC, oct. 01, 2019, DOI: 10.1208/s12249-019-1407-y.
- [51] I. Roy et al., "Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: A novel drug-carrier system for photodynamic therapy", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 26, pp. 7860–7865, 2003, DOI: 10.1021/ja0343095.
- [52] H. W. Kroto, A. W. Allaf y S. P. Balm, "C<sub>60</sub>: Buckminsterfullerene", *Chem. Rev.*, vol. 91, no. 6, pp. 1213–1235, 1991, DOI: 10.1021/cr00006a005.
- [53] J. R. Baena, M. Gallego y M. Valcárcel, "Fullerenes in the analytical sciences", *TRAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 21, no. 3, pp. 187–198, 2002, DOI: 10.1016/S0165-9936(02)00306-0.
- [54] R. Lucena, B. M. Simonet, S. Cárdenas y M. Valcárcel, "Potential of nanoparticles in sample preparation", *J. Chromatogr. A*, vol. 1218, no. 4, pp. 620–637, 2011, DOI: 10.1016/j.chroma.2010.10.069.
- [55] D. Lu, R. Tao y Z. Wang, "Carbon-based materials for photodynamic therapy: A mini-review", *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, vol. 13, no. 2, Higher Education Press, pp. 310–323, jun. 01, 2019, DOI: 10.1007/s11705-018-1750-7.
- [56] I. G. Safonov, P. S. Baran y D. I. Schuster, "Synthesis and photophysics of a novel porphyrin-C<sub>60</sub> hybrid", *Tetrahedron Lett.*, vol. 38, no. 47, pp. 8133–8136, 1997, DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10184-8.
- [57] C. Bendicho, C. Bendicho-Lavilla y I. Lavilla, "Nanoparticle-assisted chemical speciation of trace elements", *TRAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 77, pp. 109–121, 2016, DOI: 10.1016/j.trac.2015.12.015.
- [58] K. Scida, P. W. Stege, G. Haby, G. A. Messina y C. D. García, "Recent applications of carbon-based nanomaterials in analytical chemistry: Critical review", *Anal. Chim. Acta*, vol. 691, no. 1–2, pp. 6–17, 2011, DOI: 10.1016/j.aca.2011.02.025.
- [59] X. Ma et al., "Single-walled carbon nanotubes alter cytochrome c electron transfer and modulate mitochondrial function", *ACS Nano*, vol. 6, no. 12, pp. 10486–10496, 2012, DOI: 10.1021/nn302457v.
- [60] U. Sah, K. Sharma, N. Chaudhri, M. Sankar y P. Gopinath, "Antimicrobial photodynamic therapy: Single-walled carbon nanotube (SWCNT)-Porphyrin conjugate for visible light mediated inactivation of *Staphylococcus aureus*", *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 162, pp. 108–117, 2018, DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.046.
- [61] D. C. Hone et al., "Generation of cytotoxic singlet oxygen via phthalocyanine-stabilized gold nanoparticles: A potential delivery vehicle for photodynamic therapy", *Langmuir*, vol. 18, no. 8, pp. 2985–2987, 2002, DOI: 10.1021/la0256230.
- [62] I. Marangon, C. Ménard-Moyon, A. K. A. Silva, A. Bianco, N. Luciani y F. Gazeau, "Synergic mechanisms of photothermal and photodynamic therapies mediated by photosensitizer/carbon nanotube complexes", *Carbon N. Y.*, vol. 97, pp. 110–123, 2016, DOI: 10.1016/j.carbon.2015.08.023.
- [63] J. T. Robinson, G. Hong, Y. Liang, B. Zhang, O. K. Yaghi y H. Dai, "In vivo fluorescence imaging in the second near-infrared window with long circulating carbon nanotubes capable of ultrahigh tumor uptake", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, no. 25, pp. 10664–10669, 2012, DOI: 10.1021/ja303737a.
- [64] J. T. Robinson et al., "High performance in vivo near-IR (>1 μm) imaging and photothermal cancer therapy with carbon nanotubes", *Nano Res.*, vol. 3, no. 11, pp. 779–793, 2010, DOI: 10.1007/s12274-010-0045-1.
- [65] K. Albert y H. Y. Hsu, "Carbon-based materials for photo-triggered theranostic applications", *Molecules*, vol. 21, no. 11, pp. 1–29, 2016, DOI: 10.3390/molecules21111585.
- [66] A. Sahu, W. Il Choi, J. H. Lee y G. Tae, "Graphene oxide mediated delivery of methylene blue for combined photodynamic and photothermal therapy", *Biomaterials*, vol. 34, no. 26, pp. 6239–6248, 2013, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.066.

- [67] X. Qin, H. Zhang, Z. Wang y Y. Jin, "Magnetic chitosan/graphene oxide composite loaded with novel photosensitizer for enhanced photodynamic therapy", *RSC Adv.*, vol. 8, no. 19, pp. 10376–10388, 2018, DOI: 10.1039/c8ra00747k.
- [68] D. K. Chatterjee y Y. Zhang, "Upconverting nanoparticles as nano-transducers for photodynamic therapy in cancer cells", *Tech. Proc. 2008 NSTI Nanotechnol. Conf. Trade Show, NSTI-Nanotech, Nanotechnol.*, vol. 2, pp. 69–72, 2008.
- [69] H. Du Yamin Yang, Ning Gao, Yue Hu, Chao Jia, Tsengming Chou y Hongjun Wang, "Gold nanoparticle-enhanced photodynamic therapy: effects of surface charge and mitochondrial targeting", *Viability Mesoporous Silica Nanoparticles Drug Deliv.*, vol. 6, pp. 1239–1241, 2015.
- [70] Michalet, X, Pinaud, F.F., Bentolila, L.A., Tsay, J.M., Doose, S., Li, J.J., Sundaresan, G., Wu, A.M., Gambhir, S.S. y Weiss, S., "Quantum Dots for Live Cells", vol. 538, no. 2005, pp. 538–545, 2013, DOI: 10.1126/science.1104274.
- [71] A. C. S. Samia, X. Chen y C. Burda, "Semiconductor Quantum Dots for Photodynamic Therapy", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 51, pp. 15736–15737, 2003, DOI: 10.1021/ja0386905.
- [72] E. P. Chizenga y H. Abrahamse, "Nanotechnology in modern photodynamic therapy of cancer: A review of cellular resistance patterns affecting the therapeutic response", *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 7, pp. 1–21, 2020, DOI: 10.3390/pharmaceutics12070632.
- [73] D. Figueroa, "Cómo escribir artículos de Revisión", *Rev. Médica La Paz*, vol. 15, no. 1, pp. 63–69, 2009, DOI: 10.1055/s-0037-1606585.
- [74] H. Zhang, Y. Shan y L. Dong, "A comparison of TiO<sub>2</sub> and ZnO nanoparticles as photosensitizers in photodynamic therapy for cancer", *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 10, no. 8, pp. 1450–1457, 2014, DOI: 10.1166/jbn.2014.1961.
- [75] S. Çe meli y C. Biray Avci, "Application of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in cancer therapies", *J. Drug Target.*, vol. 27, no. 7, pp. 762–766, 2019, DOI: 10.1080/1061186X.2018.1527338.
- [76] Hackenberg S., Scherzed, A., Kessler, M., Froelich, K., Ginzkey, C., Koehler, C.K., Burghartz, M., Hagen, R. y Kleinsasser, N., "Zinc oxide nanoparticles induce photocatalytic cell death in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines in vitro STEPHAN," *Int. J. Oncol.*, vol. 37, pp. 1583–1590, 2010, DOI: 10.3892/ijco\_00000812.
- [77] J. Li, D. Guo, X. Wang, H. Wang, H. Jiang y B. Chen, "The photodynamic effect of different size ZnO nanoparticles on cancer cell proliferation in vitro," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 5, no. 6, pp. 1063–1071, 2010, DOI: 10.1007/s11671-010-9603-4.
- [78] R. Fujiwara, Y. Luo, T. Sasaki, K. Fujii, H. Ohmori y H. Kuniyasu, "Cancer therapeutic effects of titanium dioxide nanoparticles are associated with oxidative stress and cytokine induction," *Pathobiology*, vol. 82, no. 6, pp. 243–251, 2015, DOI: 10.1159/000439404.
- [79] K. D. Patel, R. K. Singh y H. W. Kim, "Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics," *Mater. Horizons*, vol. 6, no. 3, pp. 434–469, 2019, DOI: 10.1039/c8mh00966j.
- [80] A. Herreros-López et al., "Nanocrystalline cellulose-fullerene: Novel conjugates," *Carbohydr. Polym.*, vol. 164, pp. 92–101, 2017, DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.01.068.
- [81] J. E. Roberts, A. R. Wielgus, W. K. Boyes, U. Andley y C. F. Chignell, "Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human lens epithelial cells," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 228, no. 1, pp. 49–58, 2008, DOI: 10.1016/j.taap.2007.12.010.
- [82] S. Wang, R. Gao, F. Zhou y M. Selke, "Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: Potential applications in photodynamic therapy," *J. Mater. Chem.*, pp. 487–493, 2004, DOI: 10.1039/b311429e.
- [83] T. Murakami et al., "Photodynamic and photothermal effects of semiconducting and metallic-enriched single-walled carbon nanotubes," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, no. 43, pp. 17862–17865, 2012, DOI: 10.1021/ja3079972.
- [84] L. Wang et al., "Photodynamic effect of functionalized single-walled carbon nanotubes: A potential sensitizer for photodynamic therapy," *Nanoscale*, vol. 6, no. 9, pp. 4642–4651, 2014, DOI: 10.1039/c3nr06835h.
- [85] C. Y. Chen y R. G. Zepp, "Probing Photosensitization by Functionalized Carbon Nanotubes," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 49, no. 23, pp. 13835–13843, 2015, DOI: 10.1021/acs.est.5b01041.
- [86] T. Murakami, "Stimuli-responsive systems of therapeutics photodynamic action of single-walled carbon nanotubes," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 65, no. 7, pp. 629–636, 2017.
- [87] J. Ge et al., "A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation," *Nat. Commun.*, vol. 5, pp. 1–8, 2014, DOI: 10.1038/ncomms5596.
- [88] D. Chen et al., "Efficacy Dependence of Photodynamic Therapy Mediated by Upconversion Nanoparticles: Subcellular Positioning and Irradiation



Productivity," *Small*, vol. 13, no. 13, pp. 1–11, 2017, DOI: [10.1002/smll.201602053](https://doi.org/10.1002/smll.201602053).

- [89] V. Biju, S. Mundayoor, R. V. Omkumar, A. Anas y M. Ishikawa, "Bioconjugated quantum dots for cancer research: Present status, prospects and remaining issues," *Biotechnol. Adv.*, vol. 28, no. 2, pp. 199–213, 2010, DOI: [10.1016/j.biotechadv.2009.11.007](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.11.007).
- [90] S. J. He et al., "CdSe/ZnS quantum dots induce photodynamic effects and cytotoxicity in pancreatic cancer cells," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 21, pp. 5012–5022, 2016, DOI: [10.3748/wjg.v22.i21.5012](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i21.5012).
- [91] A. C. S. Samia, S. Dayal y C. Burda, "Quantum Dot-based Energy Transfer: Perspectives and Potential for Applications in Photodynamic Therapy," *Photochem. Photobiol.*, vol. 82, no. 3, p. 617, 2006, DOI: [10.1562/2005-05-11-ir-525](https://doi.org/10.1562/2005-05-11-ir-525).