

Nanotecnología y cáncer: aplicación al tratamiento de tumores cerebrales

M. Alvarez-Lemus¹, T. López-Goerne^{1,2}

RESUMEN

La ausencia de un tratamiento efectivo para tumores cerebrales malignos como el glioblastoma multiforme (GBM), motivan a los investigadores a la búsqueda de alternativas que permitan ofrecer una solución que mejore la calidad de vida que además pueda prolongarla. El conocimiento actual sobre los procesos biológicos nos permite un mejor entendimiento de los mismos; así como la oportunidad de poder diseñar tratamientos más efectivos, como los que ofrece la nanotecnología. El diseño de materiales altamente selectivos, representan actualmente la oportunidad de mayor potencial a mediano y largo plazo, para técnicas de diagnóstico temprano y tratamientos selectivos que impacten en la sobrevida y la calidad de la misma, en pacientes con tumores cerebrales malignos.

Palabras clave: nanotecnología, tumores cerebrales, nanomedicina catalítica, biocatalizadores.

Nanotechnology and cancer: applications for the treatment of brain tumors

ABSTRACT

The absence of an effective treatment for malignant brain tumors like Glioblastoma multiforme (GBM), has been stimulate researchers in the search of alternatives that allow to offer a solution that improves the quality of life and in addition it could prolong it. Current knowledge on the biological processes allows us a better understanding of the phenomena, as well as the opportunity to design more effective treatments. Nowadays, with nanotechnology tools, the design of highly selective materials represents the opportunity with strongest potential in the mid to long term, to be able to offer early diagnosis techniques and selective treatments that impact in survival and the quality of life, in patients with malignant brain tumors.

Key words: nanotechnology, brain tumors, catalytic nanomedicine, biocatalysts.

Quizás, hoy en día casi todos estamos familiarizados con el término *cáncer*. Sin embargo, pocos saben que lo que concebimos como una enfermedad, es en realidad un grupo de más de doscientas enfermedades diferentes.

El cáncer es, ahora una de las cinco principales causas de defunción, a nivel mundial. Se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015¹. A nivel nacional, entre 1922 al 2001; la proporción de muertes por cáncer en

México pasó de 0.6 a 13.1% del total de defunciones ocurridas por todas las causas y en toda la población².

Se ha observado que las formas predominantes

Recibido: 10 enero 2011. Aceptado: 28 enero 2011.

¹Laboratorio de Nanotecnología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, ²Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco. Correspondencia: M. Álvarez-Lemus. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: maalvarez@innn.edu.mx

de cáncer varían de un país a otro y se estima que, de mantenerse las tendencias actuales, se incrementará la incidencia de cáncer en casi todo el mundo; entre otras razones por el aumento de la esperanza de vida, el ritmo y estilo de vida actual, así como el medioambiente (la exposición a una mayor cantidad de compuestos potencialmente cancerígenos).

Tumores cerebrales

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ya sean de alto o bajo grado de malignidad, constituyen un problema en el sistema de salud de México; pues su costo social es alto siendo una de las principales causas de mortalidad. Este tipo de tumores representan entre 10 y 15% de los tumores del organismo, aproximadamente 25% de todas las muertes por cáncer. Este tipo de tumores se clasifican dependiendo del sitio exacto de localización del tumor, el tipo de tejido en el que se encuentra, tipo de tendencia (alto o bajo grado), entre otros factores. Los tumores primarios pueden originarse en las células del cerebro, meninges, nervios o glándulas.

El cerebro es un órgano delicado, y una vez que se enferma de algún padecimiento agresivo tiene pocos elementos para defenderse. Si el tumor es de bajo grado, los avances tecnológicos actuales (técnicas de micro y radiocirugía) han logrado modificar satisfactoriamente la expectativa de vida, en la mayoría de los casos se logra erradicar completamente el tumor. El cerebro es un órgano que emplea altos consumos de energía y requiere de mucho oxígeno, ya que siempre se encuentra activo. Esto hace que se requieran grandes cantidades de flujo sanguíneo en el cual pueden ir algunas células cancerosas altamente agresivas y que pese a la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), logran cruzarla alojándose en el cerebro.

De acuerdo con las estadísticas de la OMS, el glioblastoma multiforme es el tumor primario de cerebro, más común y de mayor agresividad que se diagnostica en adultos. Representa más del 50% de las neoplasias de origen glial, por lo general aparece entre los 50 y 60 años.

En el 2009, de acuerdo con los datos del departamento de epidemiología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se registraron 274 pacientes diagnosticados con este tipo de tumor, en una población de 2,786, lo que corresponde a un 9.8%.

Tratamiento convencional

El tratamiento específico ideal tiene, como primer paso, retirar el tumor; desafortunadamente, esto sólo se

puede hacer en pocos casos porque casi siempre invade zonas que son vitales o funcionalmente importantes, de modo que la resección no es posible en su totalidad.

En el tratamiento de tumores, en especial en glioblastomas, la principal dificultad radica en distinguir entre los márgenes del tumor y el tejido sano bajo condiciones quirúrgicas normales. Es necesario tener en cuenta que, durante la extirpación del tejido del tumor, deben ser preservadas las áreas vitales y funcionales del cerebro, con el fin de lograr que la calidad de vida del paciente no se empeore. El régimen convencional de tratamiento de esta enfermedad, incluye la resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia sistémica y terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés). Sin embargo, pese a ello, la media de supervivencia después de cirugía y radioterapia es de 9 meses, y sólo cerca del 10% de los pacientes logran sobrevivir por 2 años^{3,4}. No obstante, aunque si bien la cirugía suele ser la primera opción en tratamiento, ésta no es una opción cuando estructuras elocuentes corren el riesgo de ser dañadas durante el procedimiento. En estos casos, es recomendado un tratamiento coadyuvante de radioterapia y quimioterapia.

Estas dos últimas, junto con la PDT, son tratamientos no invasivos que normalmente suelen aplicarse en pacientes como adyuvantes posquirúrgicos. Empero, esta modalidad solo suele tener efecto positivo en tumores detectados tempranamente. Sumado a ello, la radioterapia por lo general resulta en un deterioro de las habilidades cognitivas en adultos, además de la posibilidad del desarrollo de malignidades secundarias en el área irradiada⁵.

La PDT, emplea fotosensibilizadores como Photofrin® (porfímero sódico), la principal ventaja de este tratamiento es que se aplica de manera local y que el paciente no está expuesto a sus efectos citotóxicos, sino hasta que el fotosensibilizador recibe excitación. Es en ese momento que el compuesto genera especies reactivas que matan las células cancerígenas, con lo cual se convierte en una terapia más selectiva. Esto ha motivado que recién se explore este campo en el tratamiento de tumores cerebrales^{6,9}. Pero, a pesar de que la PDT se ha venido empleando en otras enfermedades desde 1980; queda aún mucho por hacer en el tratamiento de tumores cerebrales, ya que presenta serias limitaciones, como la profundidad máxima que la radiación para activar el fotosensibilizador puede alcanzar (cerca de 1 cm), así como tampoco es muy efectiva en el tratamiento de tumores muy grandes por la misma razón.

En cuanto a la capacidad de la quimioterapia para destruir células cancerosas, depende básicamente de que tan capaz sea el agente quimioterapéutico para

detener la división celular. La mayoría de las drogas usadas para el tratamiento del cáncer actúan induciendo daño al material genético de la células (ARN o ADN) que es donde se centra la información para el proceso de replicación. Existe una gran variedad de drogas que han demostrado su actividad anticancerígena; sin embargo, no existe un fármaco *universal* y en el caso del GBM, su ubicación le dificulta más el acceso a una quimioterapia efectiva. Pese a los avances en el descubrimiento de nuevas drogas y sistemas de entrega dirigida, el incremento en la sobrevida de pacientes es realmente de poco impacto. Esto es, básicamente porque existen diversos factores que influyen en los resultados desfavorables de la quimioterapia, como: limitada incorporación de la droga por la célula cancerosa, metabolismo intracelular de la droga, sensibilidad a la quimioterapia inherente del tumor, mecanismos celulares de resistencia aunque sin duda alguna, la presencia de las barreras fisiológicas como la BHE representa el principal y mayor obstáculo de las drogas destinadas al tratamiento de tumores cerebrales¹⁰.

La combinación de quimioterapia y radiación ha tenido diferentes resultados en el tratamiento de tumores cerebrales en adultos¹¹, con un impacto significativo en la mortalidad. Un régimen comúnmente usado es la administración de temozolamida (que es hasta ahora, la droga más efectiva y mejor tolerada para el tratamiento de gliomas) y radioterapia. Un estudio prospectivo aleatorio controlado, reflejó que el beneficio del uso de la combinación de ambas terapias era muy poco, ya que sólo se logró incrementar la sobrevida 2.5 meses en aquellos pacientes tratados con temozolamida+radiación, en comparación con aquellos que solo recibieron radiación¹². En otro estudio donde se proponen cirugías repetidas más la administración de temozolamida, se encontró que esta modalidad logra mejorar la sobrevida del paciente alcanzando un promedio de 15.1 meses, superior a los 9 meses estimados inicialmente, con un promedio de 76 puntos en la escala de Karnovsky¹³. No obstante, como puede observarse, estamos muy lejos aún de encontrar un tratamiento efectivo que permita al paciente una sobrevida con mejor calidad.

Desventajas de la quimioterapia convencional

Sin embargo, aún cuando la quimioterapia resulte exitosa, existen problemas que los pacientes deben enfrentar, como efectos laterales adversos tanto de la radioterapia como de las drogas empleadas, ya que estas no distinguen entre células sanas y cancerosas, por lo que disminuye la calidad de vida del paciente. Son bien conocidos los efectos adversos: disminución del apetito, dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento, vómi-

tos, edema, neurotoxicidad central, pérdida del cabello, erupciones cutáneas, convulsiones, fátiga, diarrea, estomatitis, disminución del recuento sanguíneo y visión borrosa; además, de debilitamiento del sistema inmunológico. Todos estos efectos, hacen que cuando el paciente ha recibido varios ciclos de quimioterapia, disminuya notablemente su calidad de vida.

Las investigaciones en torno a esta patología se centran en desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos, más efectivos, con menos efectos secundarios, pero también se trabaja en el diseño de mejores equipos de radioterapia e instrumentos quirúrgicos que permitan mayor precisión durante las neurocirugías. En cuanto a los fármacos, los avances van desde el diseño de nuevos agentes citotóxicos¹⁴⁻¹⁶ hasta el uso de diferentes vectores para una terapia dirigida¹⁷⁻¹⁹.

Nanotecnología y nanomedicina

El estudio a nivel molecular de fenómenos biológicos asociados con el cáncer, nos permite un mejor entendimiento de los mismos; así como, el desarrollo de nuevas alternativas para que en un futuro puedan mejorar la expectativa de vida y controlar la enfermedad, con el uso de herramientas nanotecnológicas, esto podría ser realidad.

La nanotecnología, que es el diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas controlando forma y tamaño a escala nanométrica ($1\text{ nm}=1\times 10^{-9}\text{ m}$); nos permite ahora llegar a los cimientos de la materia, y adquirir conocimientos sobre el control y transformación de sistemas tanto naturales/vivientes como de aquellos hechos por el hombre, en donde el primer nivel de organización de la materia (los átomos) define sus propiedades y funciones. La aplicación de tales herramientas en el área médica, recibe el nombre de nanomedicina y que durante la década actual ha emergido como un área de gran interés para poder tratar padecimientos a los que hasta ahora sólo se les puede abordar de manera muy limitada.

Durante la década pasada, el valor de materiales nanométricos tuvo un incremento notable en el contexto de la entrega de fármacos mediada por partículas, para el tratamiento de cáncer. Las formulaciones nanoterapéuticas ofrecen diversas ventajas por sobre las convencionales: mayor acumulación de la droga en el tejido tumoral (incremento del efecto terapéutico), reducción de la toxicidad sistémica y capacidad de la superficie de las nanopartículas para ser funcionalizada (lo que permite una terapia dirigida).

Las nanopartículas son tan pequeñas, que pueden entrar a las células y sus diferentes compartimentos.

Son lo suficientemente pequeñas para poder circular en el cuerpo sin causar riesgo de embolia. De la misma manera, pueden salir de los compartimentos sanguíneos a través de ventanas de diámetros de alrededor de 100 nm en ciertos epitelios con permeabilidad aumentada (figura 1).

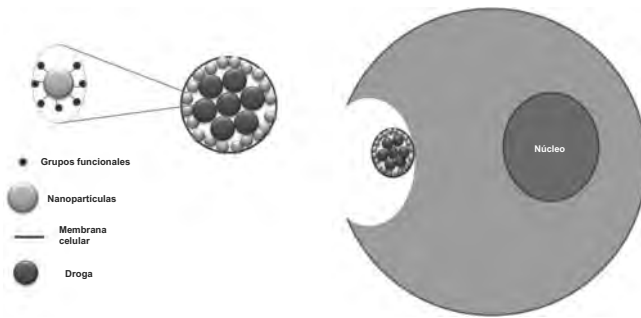


Figura 1. Esquema de entrega dirigida mediada por nanopartículas.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) ha aprobado ya algunos tratamientos anticáncer basados en nanopartículas²⁰⁻²¹. El tamaño de estas nanopartículas pueden variar de entre unos cuantos nanómetros hasta varios cientos de ellos. Una de las primeras drogas que se emplearon para este tipo de formulaciones nanoparticuladas de entrega de fármacos en cerebro, fue el hexapéptido dalargin (análogo de la leuencefalina con actividad opioide). Para esta droga, se emplearon nanopartículas cargadas con el fármaco, de tamaño cercano a 250 nm, recubiertas con polisorbato-80 (emulsificante) que se administraron por vía intravenosa, en donde se pudo observar que el uso de nanopartículas como acarreadores de fármacos, les permite pasar la BHE²²⁻²³. A partir de entonces, se han explorado diversos polímeros para formulación de nanopartículas como el polibutilcianoacrilato, el cual luego de diversos estudios se demostró su toxicidad²⁴. Actualmente los más empleados son copolímeros y polímeros biodegradables como el ácido poliláctico-glicólico (PLGA)²⁵⁻²⁶ y el poli-eprosan 20.

Los mecanismos por los cuales se transportan las nanopartículas al cerebro, son variados y se encuentran reportados en la literatura²⁴. El más aceptado es mediante la endocitosis; aunque existen otros factores aparte del tamaño, que favorecen o desfavorecen el acceso de las nanopartículas a las células del cerebro.

Las terapias actuales están enfocadas a matar las células cancerosas utilizando agentes citotóxicos que se aplican combinándose- esto puede prolongar la vida del paciente en algunos tipos de cáncer, sin embargo en otros su efecto es muy pequeño, el cáncer reaparece

en unos cuantos años más. El uso de una sólo droga normalmente es inefectivo, ya que algunas células pueden sobrevivir al tratamiento y el cáncer reaparece. En este sentido, se han realizado numerosas investigaciones dirigidas a estudiar el efecto de nuevos esquemas de quimioterapia entre los que se incluyen el desarrollo y puesta en prueba de la terapia local de obleas de BNCU^{27,28}, la temozolamida oral²⁹, cisplatino³⁰, lomustina³¹, melatonina³², natrexone³³, levamisole³⁴, y combinaciones como procarbazona+ lomustina+vincristina, dibromodulcitol + carmustina³⁵ o carmustina + lomustina³⁶, todo esto en la búsqueda de incrementar el tiempo de supervivencia de los pacientes.

Nanopartículas como plataforma para quimioterapia en tumores cerebrales

Existen diversos métodos para la síntesis de nanopartículas y obtener matrices de diferentes tamaños, la droga o principio activo puede incorporarse por absorción, adsorción, encapsulación o por enlaces covalentes³⁷. Esta última modalidad, se logra por lo general mediante una simple reacción de acoplamiento entre nanopartículas funcionalizadas con grupos amino y derivados de ésteres. Las propiedades tanto físicas como químicas de nanopartículas están íntimamente relacionadas con su eficiencia funcional y por ello, su caracterización exhaustiva, permite tener un control de calidad garantizando la reproducibilidad de los resultados. Propiedades como el tamaño, la morfología de la superficie, carga superficial, hidrofobicidad y la concentración de droga son quizás las de mayor importancia en cuanto a caracterización.

Debido a que la quimioterapia para tumores cerebrales, ha mostrado muchas limitaciones, los sistemas de entrega de fármacos a través de nanopartículas han emergido como una herramienta prometedora en este campo. Hasta el momento, ya se han estudiado diferentes tipos de nanopartículas, entre las que se pueden mencionar las siguientes:

Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN's)

Son partículas coloidales constituidas por una matriz lipídica sólida a temperatura fisiológica, compuesta de lípidos fisiológicos y (ácidos lípidos, triglicéridos y ceras), estabilizados por surfactantes biocompatibles, en las que se ha logrado encapsular eficientemente agentes quimioterapéuticos como doxorubicina y paclitaxel^{38,39}. *Nanopartículas de polibutilcianoacrilato (PBCA)*.

El PBCA es un polímero biodegradable que se ha empleado ampliamente en la preparación de nanopartículas^{40,41}. Al circular en la sangre, las nanopartículas

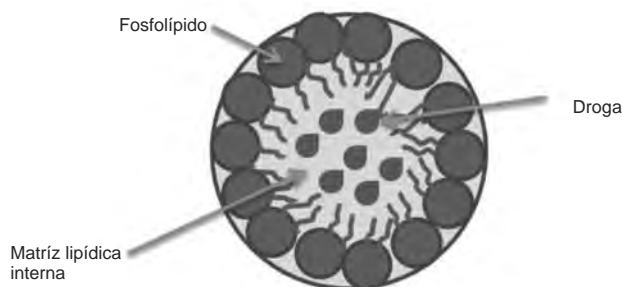


Figura 2. Nanopartículas sólidas-lipídicas (SLN's).

son con facilidad absorbidas por órganos ricos en macrófagos como el hígado y bazo, por lo cual puedan ser efectivas para aplicaciones en el cerebro, es necesario modificarlas químicamente. Los estudios de estas nanopartículas como sistemas de liberación para el tratamiento de tumores cerebrales incluyen encapsulamiento de doxorubicina⁴² y gemcitabina⁴³.

PLGA: es un polímero con frecuencia usado en alimentos y fármacos. Existen diferentes tipos de PLGA, dependiendo de su composición ácido láctico:ácido glicólico, y parámetros de síntesis influyen fuertemente en las propiedades finales de este⁴⁴. Debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad es candidato potencial como acarreador de fármacos en cerebro. En cuanto a los estudios con quimioterapéuticos para el tratamiento de tumores cerebrales existen estudios con 5-fluoracilo (5-FU) en modelo de rata con células C6, en el cual se implantó intratumoralmente el material y se logró observar una disminución en la mortalidad de animales enfermos. Estos resultados se atribuyen a una entrega sostenida y local del medicamento, dado que el 5-FU es inefectivo para este tipo de tumores⁴⁵. En otro estudio se reportó el uso de nanofibras de PLGA-paclitaxel con resultados prometedores en el tratamiento de gliomas recurrentes⁴⁶.

Poliacrilamida: las nanopartículas de este polímero se han investigado en aplicaciones de PDT, en específico como una plataforma multifuncional dirigida en combinación con resonancia magnética de imagen (MRI) en donde se pretende crear un efecto sinérgico de detección-dignóstico-tratamiento⁴⁷⁻⁴⁹.

Nanomedicina catalítica: biocatalizadores nanoestructurados. Pese a las ventajas que representa el uso de polímeros como sistemas acarreadores o de transporte de fármacos hacia el cerebro, existen algunas características que aún hay que optimizar, como el hecho de que producen una respuesta inmune en la mayoría de los casos, y que la velocidad con que el polímero se degrada, aún no está perfectamente controlada para todos ellos. Es por ello que, las investigaciones recientes se han dirigido a la búsqueda de materiales alternativos,

básicamente inorgánicos, que permitan superar estas limitaciones.

Entre los materiales inorgánicos más estudiados se encuentran los óxidos como el silicio, titanio, aluminio y zirconio. Las características fisicoquímicas de éstos están fuertemente relacionadas con el proceso de obtención. Una forma de hacerlos biocompatibles y selectivos es mediante la funcionalización de su superficie. El proceso sol-gel es un método atractivo para la preparación de este tipo de óxidos⁵⁰⁻⁵³. Mediante el adecuado control de los parámetros de síntesis podemos obtener materiales bajo diseño, que sean altamente selectivos. Los materiales obtenidos por este proceso, suelen usarse en procesos catalíticos, en donde propiedades como el área superficial, porosidad y tamaño de partícula, también tiene un impacto considerable en la selectividad del catalizador. Además, estos catalizadores nanoestructurados resultan estables por grandes periodos de tiempo.

Pensemos por un lado que, pese a las diferencias fisicoquímicas que existen entre una célula cancerosa y una normal, ambas se encuentran formadas por los mismos elementos: átomos de carbono, nitrógeno, fósforo e hidrógeno que están enlazados por diferentes fuerzas: covalentes, Van der Waals, iónicas, que son susceptibles de ruptura bajo la influencia de un agente catalítico. Por otra parte, con la nanotecnología podemos diseñar un catalizador, con características adecuadas de área, porosidad, tamaño, acidez superficial y funcionalización entre otras; que pueda catalizar ciertas reacciones que directa o indirectamente detengan el proceso de replicación en células cancerosas. Lo que buscamos del catalizador es que pueda favorecer reacciones en un sistema biológico: un nuevo tipo de biocatalizador, pero sin las limitaciones que tiene una enzima, en el sentido de alta especificidad del sustrato.

Tal biocatalizador, tendría un cierto grado de especificidad, pero basado en las propiedades fisicoquímicas del blanco (en este caso, las células cancerosas), como: carga eléctrica, pH, composición elemental y tamaño, por mencionar algunas.

Con base a experiencia en este laboratorio en el desarrollo de nanomateriales altamente específicos obtenidos por el procesos *sol-gel*⁵⁴⁻⁵⁶, considerando lo reportado en la literatura en relación a la funcionalización de este tipo de materiales para favorecer la biocompatibilidad, selectividad y encapsulamiento de diversos fármacos⁵⁷⁻⁶⁰, se han podido desarrollar novedosos biocatalizadores, para evaluar su efecto en la disminución de tumores cerebrales malignos como el GBM.

En el laboratorio del Instituto, hemos obtenido diferentes nanopartículas para cáncer (NPt®) de tamaños variados siendo las más pequeñas de apenas 5 nm, con

propiedades superficiales muy particulares, que con una adecuada funcionalización resultan selectivas hacia las células enfermas, respetando las sanas.

Estas nanopartículas, se caracterizaron por diferentes técnicas fisicoquímicas como las microscopías electrónicas de transmisión y de barrido, espectroscopía fotoelectrónica de rayos-X, absorción de N_2 , difracción de rayos-X, espectroscopías Raman, ultravioleta-visible e infrarroja, resonancia magnética; para poder determinar sus características morfológicas, estructurales, electrónicas y elementales; para poder correlacionarlas con la actividad biocatalítica.

En 2007⁶¹, se publicaron los primeros resultados de este trabajo; en donde usando un modelo animal de la línea C6 de GBM en ratas *Wistar*, se observó que en los animales tratados con las NPt® se logró una disminución del 50% de la masa tumoral, en comparación con el grupo control, para el periodo de estudio. Además de no observar efectos adversos asociados con la administración de las NPt®. Después, empleando la misma línea celular, pero ahora generando el tumor en el cerebro de los animales y colocando un dispositivo milimétrico formado de NPt®⁶², se pudo confirmar el hallazgo en el experimento anterior, en donde al dejar a libre evolución cada uno de los grupos de estudio, se observó en el grupo administrado con NPt® una supervivencia superior a los 8 meses, con respecto al grupo control. En este estudio, se realizaron pruebas de degradación de ADN, en donde se pudo ver que las NPt® son capaces de interactuar con el ADN al ponerse en contacto directo observándose la formación de aductos. Las pruebas histopatológicas e inmunohistoquímicas, mostraron que no existen cambios morfológicos asociados con la implantación del dispositivo, así como también observamos que la muerte de las células cancerosas es mediante un proceso de apoptosis.

Los resultados hasta ahora observados, nos permiten pensar en la posible aplicación de este tipo de biocatalizadores como potenciales agentes anticancerígenos de aplicación local en tumores cerebrales de alto grado de malignidad.

Perspectivas

Los nuevos tratamientos para tumores cerebrales malignos, requieren enfoques que incluyan mecanismos de acción, diferentes modelos de muerte celular y simulación inmune. Es por ello que a propósito de los prometedores resultados en los estudios *in vitro* e *in vivo* con nanomateriales, debe impulsarse la colaboración multidisciplinaria en nanomedicina para cáncer, y poder ofrecer a mediano plazo, tratamientos menos invasivos, más efectivos y económicamente accesibles.

Con lo anterior, podemos decir que la investigación en cáncer ilustra muchos de los potenciales de la nanotecnología a mediano y largo plazo, ya que es posible que ayude a desarrollar una terapia más adecuada para el tratamiento de tumores cerebrales, basada en:

- Sistemas de diagnóstico e imagen que permitan detectar un proceso canceroso desde etapas muy tempranas (es cuando aún se tienen muy pocas células), que sea capaz de identificar la estirpe. Esto puede ser posible mediante el marcaje de células y con el desarrollo de nuevas técnicas de imagen.
- Dispositivos multifuncionales capaces de evitar barreras biológicas para transportar múltiples agentes terapéuticos directamente a las células cancerígenas y aquellos tejidos que juegan un papel crítico en el crecimiento y metástasis del cáncer.
- Sistemas que proporcionen información en tiempo real de los efectos terapéuticos y/o de la cirugía sobre la zona tumoral.
- Agentes que pueden predecir cambios moleculares y prevenir que las células pre-cancerosas se conviertan en malignas.

Los avances conceptuales y tecnológicos hacen posible imaginar un futuro en el que el cáncer se convertirá en una enfermedad crónica que podrá tratarse adecuadamente en la mayoría de los casos.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, a la Universidad Autónoma Metropolitana y al Proyecto FONCICYT-CONACYT 96095.

REFERENCIAS

1. World Cancer Report 2008. World Health Organization, International Agency for Cancer Research <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. INEGI
3. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987; 59:1617-25.
4. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56:1106-11.
5. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy- initial prospective findings. *National Center for Biotechnology Information* 2002; 59:40-8.
6. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Nat Can Inst* 1998; 90(12):889-905.

7. Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *National Center for Biotechnology Information* 1998;150(5):146-56.
8. Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. National Center for Biotechnology Information. *J Photochem Photobiol B* 2002; 20(1):3-7.
9. Stummer W, Hassan A, Kempski O, Goetz C. Photodynamic therapy within edematous brain tissue: considerations on sensitizer dose and time point of laser irradiation. *J Photochem Photobiol B* 1996;36(2):179-81.
10. Bredel M, Zentner J. Brain-tumour drug resistance: the bare essentials. *Lancet Oncol* 2002;3(7):397-406.
11. Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. *Br J Cancer* 2003;1:73-83.
12. Stupp R, Mason WP, Van den Beuf MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New Eng J Med* 2005;352(10):987-96.
13. Terasaki M, Ogo E, Fukushima S, Sakata K, Miyagi N, Abe T, et al. Impact of combination therapy with repeat surgery and temozolomide for recurrent or progressive glioblastoma multiforme: a prospective trial. *Surgical Neurology* 2007; 68 (3):250-4.
14. Mansouri-Torshizi H, Saeidifar M, Divsalar A, Saboury AA. Interaction studies between a 1,10-phenanthroline adduct of palladium(II) dithiocarbamate anti tumor complex and calf thymus DNA. A synthesis spectral and in-vitro study. *Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2010;77(1):312-8.
15. Vujic JM, Cvijovic M, Kaluđerović N, Milovanovic M, Zmejkovski BB, Volarevic, et al. Palladium (II) complexes with R2edda derived ligands. Part IV. O,02 -dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N2 -di-2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride and their palladium(II) complexes: synthesis, characterization and *in vitro* antitumoral activity against chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Eur J Med Chem* 2010;45:3601-6.
16. Sönmez M, Celebi M, Yardim Y, Sentürk Z. Palladium (II) and platinum(II) complexes of a symmetric Schiff base derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol with N aminopyrimidine: Synthesis, characterization and detection of DNA interaction by voltammetry. *Euro J Med Chem* 2010;45(9):4215-20.
17. Boiardi A, Eoli M, Salmaggi A, Lamperti E, Botturi A, Solari A, et al. Local drug delivery in recurrent malignant gliomas. *Neurological Sciences* 2005;26:37-9.
18. Tian W, Ying X, Du J, Guo J, Men Y, Zhang Y, et al. Enhanced efficacy of functionalized epirubicin liposomes in treating brain glioma-bearing rats. *Eur J Pharmace Sci* 2010;41(2):232-43.
19. Fonseca CO, Schwartzmann G, Fischer J, Nagel J, Futuro D, Quirico-Santos T, et al. Preliminary results from a phase I/II study of perillyl alcohol intranasal administration in adults with recurrent malignant gliomas. *Surg Neurol* 2008;70(3):259-67.
20. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature Reviews. Cancer* 2005;5(3):161-71.
21. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature nanotechnology* 2007;2(12):751-60.
22. Alyautdin R, Gothier D, Petrov V, Kharkevich D, Kreuter J. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 1995;41:44-8.
23. Kreuter J, Alyautdin RN, Kharkevich DA, Ivanov AA. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles). *Brain Res* 1995;674:171-4.
24. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs, *Adv. Drug Delivery Rev* 2001;47:65-81.
25. Cheng J, Teply BA, Sherifi I, Sung J, Luther G, Gu FX, et al. Formulation of functionalized PLGA-PEG nanoparticles for in vivo targeted drug delivery. *Biomaterials* 2007;28(5):869-76.
26. Yang R, Chen T, Chen H, Wang W. Microfabrication of biodegradable (PLGA) honeycomb-structures and potential applications in implantable drug delivery. *Sensors and Actuators B Chemical* 2005;106:506-11.
27. Valtanen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine loaded polymers for high grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997; 41(4): 44-8.
28. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(3):269-75.
29. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New Eng J Med* 2005;352:987-96.
30. Garfield J, McDonald H, Punt J. Cisplatin does not enhance the effect of radiation therapy in malignant gliomas. *Euro J Cancer* 1991;27:568-57.
31. Muller H, Brock M, Ernst H. Long-term survival and recurrence-free interval in combined surgical, radio and chemotherapy of malignant brain gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:167-71.
32. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology* 1996;53:43-6.
33. Lissoni P, Meregalli S, Fossati V, Barni S, Tancini G, Barigozzi P, et al. Radioendocrine therapy of brain tumors with the long acting opioid antagonist naltrexone in association with radiotherapy. *Tumori* 1993;79(3):198-201.
34. Fischer SP, Lindermath J, Hash C, Shekin HA. Levamisole in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Surg Oncol* 1985; 28:214-6.
35. Hildebrand J, Sahnoud T, Mignolet F, Brucher JM, Afra D. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology* 1994;44(8):1479-83.
36. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Surg Neurol* 1987;27:259-63.
37. Moffat BA, Reddy GR, McConville P, Hall DE, Chenevert TL, Kopelman RR, et al. A novel polyacrylamide magnetic nanoparticle contrast agent for molecular imaging using MRI. *Molecular Imaging* 2003;2(4):324-32.
38. Brioschi AM, Calderoni S, Zara GP, Priano L, Gasco MR, Mauro A. Solid lipid nanoparticles for brain tumors therapy: State of the art and novel challenges. *Progress in Brain Research* 2009;180:193-223.
39. Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, Li Y, Wu XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(6):491-504.
40. Simeonova M, Velichkova R, Ivanova G, Enchev V, Abrahams I. Poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles for topical delivery of 5-fluorouracil. *Int J Pharm* 2003;263(1-2):133-40.
41. Sullivan CO, Birkinshaw C. *In vitro* degradation of insulin-loaded poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles. *Biomaterials*. 2004;25(18):4375-82.
42. Petri B, Bootz A, Khalansky A, Hekmatara T, Müller R, Uhl R, et al. Chemotherapy of brain tumour using doxorubicin bound to surfactant-coated poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles: Revisiting the role of surfactant. *J Control Rel* 2007;117:51-8.

43. Wang CX, Huang LS, Hou LB, Jiang L, Yan ZT, Wang YL, et al. Antitumor effects of polysorbate-80 coated gemcitabine polybutylcyanoacrylate nanoparticles *in vitro* and its pharmacodynamics *in vivo* on C6 glioma cells of brain tumor model. *Brain Research* 2009;1261:91-9.
44. Gelperina S, Maksimenko O, Khalansky A, Vanchugova L, Shipulo E, Abbasova K, et al. Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glicolide) nanoparticles: Influence of the formulation parameters. *Eur J Pharma Biopharma* 2010;74:157-63.
45. Menei P, Boisdrón-Celle M, Croué A, Guy G, Benoit JP. Effect of Stereotactic Implantation of Biodegradable 5-fluorouracil-loaded microspheres in healthy and C6 glioma-bearing rats. *Neurosurgery* 1996;39:117-24.
46. Ranganath SH, Fu Y, Arifin DY, Kee I, Zheng L, Lee HS. The use of submicron/nanoscale PLGA implants to deliver paclitaxel with enhanced pharmacokinetics and therapeutic efficacy in intracranial glioblastoma in mice. *Biomaterials* 2010;31:5199-207.
47. Kopelman R, Philbert M, Koo YEL, Moffat BA, Reddy GR, McConville P, et al. Multifunctional nanoparticle platforms for *in vivo* MRI enhancement and photodynamic therapy of a rat brain cancer. *J Magn Mater* 2005;293:404-10.
48. Xu H, Buck SM, Kopelman R, Philbert MA, Brasuel M, Ross B. Photoexcitation based nano-explorers: chemical analysis inside live cells and photodynamic therapy. *Isr J Chem* 2004;44:317-37.
49. Reddy GR, Bhojani M, McConville PM, Moody J, Moffat BA, Hall DE, et al. Vascular Targeted Nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors. *Clin Can Resear* 2006;12:6677.
50. López T, Ortiz E, Quintana P, González RD. A nanostructured titania bioceramic implantable device capable of drug delivery to the temporal lobe of the brain, Colloid. Surf. A. *Physicochem Eng Asp* 2007;300:3-10.
51. Markowitz MA, Schoen PE, Kust P, Bruce P. Surface acidity and basicity of functionalized silica particles. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng Aspects* 1999;150:85-94.
52. Arcos D, Vallet-Regí M. Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia* 2010;6:2874-88.
53. Oshida Y. Surface modifications, in bioscience and bioengineering of titanium. *Materials* 2007;11:311-79.
54. López T, Bosch P, Azomoza M, Gómez R. Ru/SiO₂-Impregnated and Sol-Gel-Prepared Catalysts: Synthesis, Characterization, and Catalytic Properties. *J Catalysis* 1992;133:247-59.
55. López T. Silica synthesis via sol-gel with organic acids used as catalysts. *React Kinet Catal Lett* 1992;46:45-50.
56. Gómez R, López T, Ortiz-Islas E, Navarrete J, Sánchez E, Tzompanzti F, et al. Effect of sulfation on the photoactivity of TiO₂ sol-gel derived catalysts. *J Mol Catal A Chem* 2003; 193:217-26.
57. López T, Manjarrez J, Rembao D, Vinogradova E, Moreno A, González RD. An implantable sol-gel derived titania-silica carrier system for the controlled release of anticonvulsants. *Mat Lett* 2006;60:2903-8.
58. López T, Quintana P, Martínez JM, Esquivel D. Stabilization of dopamine in nanosilica sol-gel matrix to be used as a controlled drug delivery system. *J Non-Cristal Sol* 2007;353:987-9.
59. Gupta R, Chaudhury NK. Entrapment of biomolecules in sol-gel matrix for applications in biosensors: Problems and future prospects. *Biosensors and Bioelectronics* 2007;22: 2387-99.
60. Böttcher H, Slowik P, Süb W. Sol-gel Carrier Systems for Controlled Drug Delivery. *J Sol-gel Sci Technol* 1998;13:277-81.
61. López T, Recillas S, Guevara P, Sotelo J, Álvarez M, Odriozola JA. Pt/TiO₂ brain biocompatible nanoparticles: GBM treatment using the C6 model in Wistar rats. *Acta Biomaterialia* 2008;4:2037-44.
62. López T, Figueras F, Manjarrez J, Bustos J, Álvarez M, Silvestre-Albero J. Catalytic nanomedicine: a new field in antitumor treatment using supported platinum nanoparticles. *In vitro* DNA degradation and *in vivo* tests with C6 animal model on Wistar rats. *Eur J Med Chem* 2010;45:1982-90.