

# Inhibición de Crecimiento de Tumores de Cáncer de Próstata en Hipertermia Magnética mediada por Nanopartículas en Estudios Preclínicos: una Revisión de Alcance

J. A. Parada Peralta<sup>1</sup>, C. Chapa González<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup>Departamento de Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, México

<sup>2</sup>Instituto de Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, México

\* a219209388@unison.mx, christian.chapa@uacj.mx

**Abstract**— Prostate Cancer is one of the major concern types of cancer among men with respect to incidence and mortality. One relatively recent therapy against it, provided by Nanomedicine, is Nanoparticle mediated Magnetic Hyperthermia, which consists on tumor heating when exposed to an Alternating Magnetic Field in order to inhibit tumor growth (around 42 °C) (and make tumor sensible to other therapies: synergia) or to cause cancer cell apoptosis (greater temperature than 42°C). This procedure has several advantages like deep-tissue-penetration, targeted heating, low toxicity by Nanoparticles, and others. To this treatment, some of the Magnetic Nanoparticle properties are fundamental to its success, principally the size, morphology, etc. Here, therefore, the relationship between the size of the employed Nanoparticles and the Tumor Growth Inhibition that cause is reviewed when treating Prostate Cancer tumors on mice models by Magnetic Hyperthermia.

**Palabras clave** – Hyperthermia, Magnetic Nanoparticles, Prostate Cancer, Cancer Growth

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer, en general, a pesar de que su incidencia y mortalidad se ha visto reducida (a excepción de algunos tipos de cáncer y en ciertas regiones) progresivamente con los años [1], aún representa una sección realmente importante en la mortalidad humana a nivel mundial, independientemente de la región y desarrollo de esta. Tanto es así, que se reporta que, en 2018, dada la incidencia a nivel mundial, 1 de cada 8 hombres y 1 de cada 10 mujeres desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida [2]. Dada la similitud entre células prostáticas humanas y de ratones [3], es común, también, que el estudio del Cáncer de Próstata (CP) se realice con líneas celulares de ratones con el objetivo de la puesta en prueba de nuevas terapias y técnicas de imagenología y monitoreo.

Distintos procedimientos y productos han sido creados con el objetivo de combatir el cáncer: quimio y radioterapia, inmunoterapia o cirugía [4]. De los cuales, a partir de sus limitaciones, nuevos métodos son ideados. Con la aplicación de la nanotecnología en la medicina, al usar nanoestructuras se ve mejorada la farmacocinética, eficiencia, volumen de

distribución, entre otros aspectos con tal de ofrecer un progreso en la ventana terapéutica de cáncer [5].

Además, se vio que la hipertermia (aumento de la temperatura >40 °C) inducía apoptosis en células cancerosas puesto que resulta un cambio en su fisiología [6], [7]. con lo cual, varias terapias fueron desarrolladas con el objetivo de provocar hipertermia basadas en técnicas como ultrasonido, microondas o radiación cercana a la infrarroja. Con lo cual, la Hipertermia Magnética (HM) es un tratamiento utilizado contra el cáncer que consiste en el aumento de la temperatura por medio de Nanopartículas Magnéticas (NPMs) (generalmente compuestas de óxido de hierro) en presencia de un Campo Magnético Alternante (CMA). Esta data de 1957, cuando Gilchrist et al. Hicieron uso de NPs para, de forma selectiva, elevar la temperatura de un tumor en presencia de un CMA [8]. La terapia de HM posee varias ventajas por encima de otros tratamientos: penetración de tejidos profundos, selectividad de ataque a células cancerosas sin daño colateral de tejido sano a los alrededores de las NPMs, bioseguridad y baja toxicidad [7]. La HM puede ser usada, principalmente, con dos fines cuando a tratamiento de cáncer se refiere: buscar la muerte de las células cancerosas; inhibición de crecimiento y sensibilización del tumor a otro tipo de terapias, permitiendo sinergia de HM con otros tratamientos.

La elevación de la temperatura durante este procedimiento es generada por alguno de los tres mecanismos: 1. Corrientes de Foucault gracias a la inducción debida a los efectos del CMA. 2. Calor generado por la fricción entre las NPMs y el medio que las rodea, y, principalmente 3. Gracias a los mecanismos de relajación magnética y pérdida de histéresis por parte de las NPMs [9]. Distintos factores afectan en gran medida estos mecanismos, entre estos el tamaño, composición, morfología de las NPs [7].

Por lo tanto, en el tratamiento de HM contra el cáncer, se debe tener en notable consideración (entro las demás mencionadas) el tamaño de las NPMs para lograr una Inhibición de Crecimiento del Tumor (ICT). En esta revisión, por ende, planteamos la pregunta de investigación: ¿cuál es el tamaño de las nanopartículas usadas en el tratamiento de hipertermia magnética contra cáncer de próstata que logran la mayor inhibición de crecimiento del tumor?

## II. METODOLOGÍA

El protocolo fue hecho basado en PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones de alcance (PRISMA ScR).

### A. Criterios de elegibilidad

Para incluir trabajos de investigación para esta revisión, estos deben enfrascarse en la técnica de HM, utilizando como herramienta nanopartículas de cualquier composición. De igual forma, el procedimiento mencionado anteriormente, debe enfocarse en el tratamiento de modelos de CP en ratas o ratones (*mice*) para la verificación de ICT.

Los trabajos se verán excluidos si el tratamiento se lleva a cabo en modelos *in vitro* o *ex vivo*. También se excluyen trabajos si el procedimiento es utilizado únicamente con fines de imagenología y monitoreo, o si el tratamiento se enfoca en la muerte de células cancerosas o se combina con otras terapias. Asimismo, se excluyen trabajos escritos en idiomas distintos al inglés.

### B. Fuentes de información y búsqueda

Con el objetivo de reconocer documentos que puedan ser de gran ayuda, se indagó en distintas bases de datos de publicación científica: *Web of Science*, *ScienceDirect* y *PubMed*. De las cuales, se utiliza, con base en los criterios anteriormente mencionados, la siguiente estrategia de búsqueda: (*prostate*) AND (“*magnetic nanoparticles*”) AND (*hyperthermia*) AND (*mice*)

La última búsqueda, realizada en las bases de datos mencionadas antes, fue realizada en la fecha 09-07-2021.

### C. Selección de información

Para la selección de información a incluir, se utilizó el diagrama de flujo PRISMA ScR (figura 1). En sus distintas fases, se utilizaron tanto herramientas de automatización como evaluación humana. En la identificación, las herramientas automáticas propias de las bases de datos *Web of Science* y *ScienceDirect* fueron usadas con el fin de seleccionar únicamente los trabajos de investigación, excluyendo los demás tipos de documento; por ejemplo, revisiones o memorias de congreso. Con una herramienta de automatización se eliminaron los duplicados: se buscaron títulos completos entre páginas web correspondientes a las bases de datos, de forma que un trabajo se viera incluido en una sola base, mientras que, a pesar de que las demás también contaban con él, se excluyó. Durante la primera parte de la selección, de igual manera, se utilizaron herramientas de automatización: se buscó la palabra “*review*” para excluir a los documentos que la incluyeran en su título o resumen. Una vez hecho lo último, juzgando por resúmenes, títulos y palabras clave, se excluyeron los trabajos que no se acomodaban a los criterios de elegibilidad establecidos, por medios humanos. En el caso de aquellos registros de los que no se cuenta con texto completo, se contactó a los autores

solicitándoles cordialmente esos documentos. Con los documentos restantes, en texto completo, se excluyeron por humano los registros que no fueran acordes a los criterios de elegibilidad.

### D. Variables a considerar

Se realizará un análisis y extracción de datos por parte del revisor. Se hará hincapié en las variables: tamaño y composición de las NPMs, temperatura intratumoral posterior al tratamiento de HM y tiempo de exposición, amplitud y frecuencia del CMA utilizado en el tratamiento, la dosis de NPMs a manera de concentración de hierro Fe, la línea celular del tumor prostático y el crecimiento del tumor (cociente de volúmenes inicial y final (en un cierto tiempo)  $V/V_0$  (Crecimiento Relativo del Tumor (CRT)) o reporte de dichos volúmenes por separado V, y tiempo desde inyección de las nanopartículas (NPs)).

### E. Síntesis de Resultados

Los datos extraídos correspondientes a las variables expresadas anteriormente, por parte de los trabajos elegidos serán utilizados con el objetivo de dar respuesta a la pregunta de investigación y formar conclusiones. La síntesis de las evidencias se llevará a cabo por medio de una tabla (tabla 1) y una gráfica (figura 2).

## III. RESULTADOS

### A. Selección de fuentes de evidencia

Se muestra el diagrama de flujo PRISMA ScR donde se muestra paso a paso los procesos llevados a cabo para la elección de los documentos para la presente revisión, figura 1.

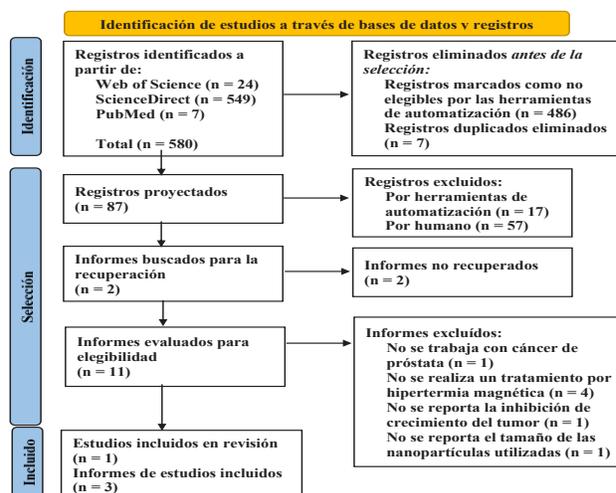


Fig 1. Diagrama de flujo de PRISMA ScR del procesos de elegibilidad de fuentes de evidencia.

## B. Síntesis de resultados

Se presentan, en la tabla 1 y la figura 2, la síntesis de resultados a manera de tabla y gráfica acerca de la evidencia extraída de las fuentes de información seleccionadas, tal como en ellos se reportan los datos de interés.

## IV. DISCUSIÓN

### A. Resumen de evidencias

En la presente revisión se presentó la evidencia recopilada de 4 artículos de investigación que se encuentran entre el periodo de 2015 a 2020. En estos, se puede notar el tamaño de las NPs utilizadas, su composición y la ICT que logran. Se debe aclarar lo que significan las composiciones de las NPMs. *Bionised Nanoferrite (BNF)-starch Magnetic Iron Oxide Nanoparticles* (BNF MIONPs) poseyeron un diámetro promedio de 108 nanómetros, convirtiéndolas en las NPs de menor tamaño. En ese caso, las BNF MIONPs se utilizaron con terapia de HM en contra de dos líneas celulares de CP humano PC3 y LAPC-4. Se observó una mayor ICT para la línea LAPC-4, pues mientras el tumor de células PC3 llegó al cuádruple de su tamaño en (aprox.) 32 días, el tumor de células LAPC-4 lo hizo en (aprox.) 41 días, utilizando en ambos tumores un CMA con frecuencia de alrededor de 155 kHz y una amplitud pico del campo de 24 kA/m [10]. Se sabe que este último par de factores puede afectar a la efectividad del tratamiento en lograr una gran inhibición del crecimiento del tumor, así como la dosis de las NPMs administrada y el tiempo de exposición al CMA. *ZnMn - Iron Oxide Nanoclusters* (ZnMn - IONCs), estos nano racimos de óxido de hierro fueron concebidos al encapsular ZnMn - IONPs en el núcleo hidrofóbico de nano transportadores de *Methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(ε-caprolactone)* (PEG-PCL). Fueron reportadas con un tamaño de alrededor de los 109 nm, empleadas contra tumores de células DU145. El tratamiento por HM logró inhibir notablemente el crecimiento del tumor prostático (en comparación con la muestra control), se logra un cociente aproximado  $V/V_0$  de 15 en 35 días al haber llevado a cabo el proceso con una CMA con amplitud pico de

26.9 kA/m, de frecuencia 420 kHz. Se debe destacar que durante los primeros 20 días, logra una considerable ICT [11]. Se puede reportar, en la presente, como caso singular el de *Mesenchymal Stem Cells labeled Magnetic Nanoparticles* (MNPs-MSCs), pues los autores mencionan el tamaño (en promedio 170 nm) de NPMs que encapsulan el fármaco Paclitaxel (Pac), para llevar a cabo tratamientos en los que, en una parte de ellos, existe combinación de terapias. No obstante, MNPs-MSCs se someten únicamente a un CMA, haciéndolas partícipes de HM solamente. A pesar de ello, se ataca un tumor de células MAT-LyLu con un CMA con una frecuencia de 285 kHz y una amplitud pico del campo de 11 kA/m, logrando un cociente  $V/V_0$  de (aprox.) 20, en 9 días [12]. Cabe mencionar que este trabajo no reporta la temperatura alcanzada en el tumor por parte de las MNPs-MSCs, ni la dosis administrada. *Polydopamine (PDA) - Poly ethylene Glycol (PEG) coated Hematoporphyrin (HP) loaded Hollow Iron Oxide Nanoparticles (HIONs)* (HP-HIONs@PDA-PEG) se trata de un nanosistema compuesto de nanopartículas huecas de óxido de hierro cargadas de hematoporfirina, cubiertas con PDA-PEG. Estos fueron reportados con un diámetro de alrededor de 526.24 nm, usados para el tratamiento de tumores de células PC3 mediante HM; siendo administradas a ratones en una dosis equivalente a 20 mg Fe / ml, haciendo uso de un CMA de frecuencia 513 kHz, sin especificar la amplitud pico del campo. Con esas condiciones, la HM logra una ICT consistente en un crecimiento relativo ( $V/V_0$ ) de aproximadamente 3 en 22 días [13].

### B. Limitaciones

Esta revisión de alcance cuenta con ciertas limitantes. Dado el enfoque dado de verificación de la inhibición de crecimiento en los tumores de cáncer prostático, fue común toparse con documentos que combinan HM con otro tipo de procedimientos. Tal es el caso que, al momento de indagar en las bases de datos mencionadas anteriormente, gran cantidad de artículos fueron excluidos de la revisión por reportar los efectos de HM combinada con otro tipo de procedimiento.

TABLA I  
SÍNTESIS DE RESULTADOS

Composición	Tamaño (nm)	Temperatura intratumoral (°C); tiempo de exposición	Amplitud pico de CMA (kA/m)	Frecuencia del CMA (kHz)	Dosis de NPM: concentración de Fe (mg Fe / ml)	Línea celular	Referencia
BNF MIONPs	108 (diámetro prom.)	49±2; 20 min	24	155±10	5.5	PC3	[10]
		43±1; 20 min (superficie)				LAPC4	
ZnMn - IONCs	109.4±0.65	42; 30 min	26.9	420	10 mg Fe / kg	DU145	[11]
MNPs-MSCs	170 (prom.)	N/P	11	285	N/P	MAT-LyLu	[12]
HP-HIONs@PDA-PEG	526.24±48.89 (diámetro)	25** *; 10 min	N/P	513	20	PC3	[13]

N/P: No presentó. \*No se dan los datos exactos, por lo que se colocó una aproximación basada en gráficas. \*\*La temperatura reportada se da como una diferencia entre la final (después de HM) y la inicial (antes de HM).

Por lo tanto, para hacer esta revisión factible fueron pocos los reportes incluidos.

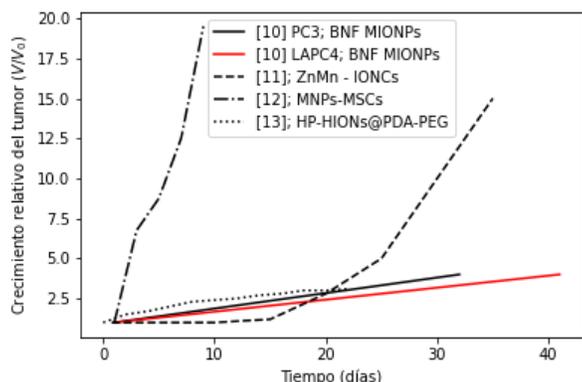


Fig. 2. CRT en función del tiempo.

## V. CONCLUSIONES

Dada la evidencia recolectada a lo largo de las fuentes de información, podemos notar varios aspectos. Uno es que, en cierta medida, la cantidad de trabajos que versen acerca del tratamiento de tumores prostáticos haciendo uso de HM mediada por NPMs (no sinergia) para la verificación de ICT es escasa. Sin embargo, el tratamiento de HM para otros tipos de cáncer y buscando muerte de células cancerosas o ICT es abundante, aún más considerando combinación de terapias. Asimismo, se obvian ciertos datos del procedimiento que son ciertamente fundamentales; p. ej. Temperatura intratumoral, amplitud del CMA empleado, dosis administrada de las NPMs y, aunque casi de forma insignificante, el tamaño de las NPs. Por otro lado, varios autores utilizan diferentes unidades de medida o una manera distinta de presentación de datos; p. ej. El reporte de la ICT: varios autores presentaron dichos datos a manera de crecimiento relativo ( $V/V_0$ ), mientras que otros presentan el volumen (en alguna unidad de medida, comúnmente  $\text{mm}^3$ ) después de cierto tiempo posterior al tratamiento.

Por otro lado, basándonos en la figura 2, podemos concluir, en primera instancia, que la NP con mayor ICT es aquella con la curva que menor crecimiento relativo del tumor alcanza en el mayor tiempo posible. Con esto, podemos observar que las *ZnMn - IONCs* poseen la mayor ICT por un corto periodo de tiempo al comienzo de la terapia, solo para crecer notablemente a partir del (aprox.) 20° día. En ese caso, la mayor ICT lograda a lo largo del tiempo corresponde a las *BNF MIONPs en LAPC4*, mismas que resultaron con un tamaño de  $108 \text{ nm}$  (diámetro promedio). Durante los primeros 10 días, las *ZnMn - IONCs* ( $109.64 \text{ nm}$ , aprox.) lograron la mejor ICT para DU145. Además, en lo que a la línea PC3 respecta, las *BNF MIONPs* ( $108 \text{ nm}$ , diámetro promedio) lograron mayor ICT por encima de las *HP-HIONs@PDA-PEG*.

## REFERENCIAS

- [1] C. Santucci *et al.*, "Progress in cancer mortality, incidence, and survival: A global overview," *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 29, no. 5, pp. 367–381, Sep. 2020, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000594.
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/CAAC.21492.
- [3] G. Wang, D. Zhao, D. J. Spring, and R. A. DePinho, "Genetics and biology of prostate cancer," *Genes & Development*, vol. 32, no. 17–18, pp. 1105–1140, Sep. 2018, doi: 10.1101/GAD.315739.118.
- [4] B. Aslan, B. Ozpolat, A. K. Sood and G. Lopez-Berestein, "Nanotechnology in Cancer Therapy," *Journal of Drug Targeting*, vol. 21, no. 10, Dec. 2013, doi: 10.3109/1061186X.2013.837469.
- [5] J. T. Douglas, "Cancer Gene Therapy," *Technology in Cancer Research*, vol. 2, no. 1, pp. 51–63, Feb. 2003, doi: 10.1177/153303460300200107.
- [6] K. Ahmed, Y. Tabuchi, and Takashi Kondo, "Hyperthermia: an effective strategy to induce apoptosis in cancer cells," *Apoptosis*, vol. 20, pp. 1411–1419, 2015, doi: 10.1007/s10495-015-1168-3.
- [7] X. Liu *et al.*, "Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy," *Theranostics*, vol. 10, no. 8, pp. 3793–3815, 2020, doi: 10.7150/THNO.40805.
- [8] E. A. Pèrigo *et al.*, "Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia," 2015, doi: 10.1063/1.4935688.
- [9] E. C. Abenojar, S. Wickramasinghe, J. Bas-Concepcion, and A. C. S. Samia, "Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles," *Progress in Natural Science: Materials International*, vol. 26, no. 5, pp. 440–448, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.PNSC.2016.09.004.
- [10] A. Attaluri *et al.*, "Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, no. 4, pp. 359–374, Jun. 2015, doi: 10.3109/02656736.2015.1005178.
- [11] H. A. Albarqi *et al.*, "Systemically delivered magnetic hyperthermia for prostate cancer treatment," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 11, pp. 1–14, Nov. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12111020.
- [12] A. Singh, S. Jain, and S. K. Sahoo, "Magnetic nanoparticles for amalgamation of magnetic hyperthermia and chemotherapy: An approach towards enhanced attenuation of tumor," *Materials Science and Engineering C*, vol. 110, May 2020, doi: 10.1016/j.msec.2020.110695.
- [13] Y. Zhang *et al.*, "Hollow magnetic nanosystem-boosting synergistic effect between magnetic hyperthermia and sonodynamic therapy via modulating reactive oxygen species and heat shock proteins," *Chemical Engineering Journal*, vol. 390, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cej.2020.124521.