

# La terapia fotodinámica promete revolucionar el tratamiento del cáncer

## Photodynamic Therapy Promises to Revolutionize Cancer Treatment

Lucas Verget<sup>1,2</sup>, María Isabel Murillo<sup>1</sup>, Andrés Restrepo-Acevedo<sup>1</sup> y Ronan Le Lagadec<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, Mexico

<sup>2</sup> Faculté de chimie, Sorbonne Université, 4 place Jussieu 75005 Paris, France

\*Correspondencia: [ronan@unam.mx](mailto:ronan@unam.mx) (Ronan Le Lagadec)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1355>

Recibido: 15 de septiembre de 2023; Aceptado: 24 de noviembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

### Abstract

El cáncer es una de las enfermedades que más afecta a la población mundial. Los tratamientos más aplicados son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia consiste en el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Sin embargo, puede presentar baja eficiencia, resistencia al tratamiento, y debido a la falta de selectividad del fármaco, provocar efectos secundarios severos. Debido a estas limitaciones, han surgido terapias emergentes, como la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés). La PDT consiste en administrar al tumor un fotosensibilizador (PS, por sus siglas en inglés), el cual es posteriormente estimulado con una fuente de luz y se producen especies reactivas de oxígeno tóxicas para las células. La PDT ofrece una mayor selectividad hacia las células cancerosas ya que el fotosensibilizador puede inyectarse y activarse de manera localizada y de esta manera no afectar a otros órganos cercanos. Se espera que la PDT en un futuro cercano pudiera ser una terapia valiosa para el tratamiento del cáncer y permitir una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

**Keywords:** cáncer, fotoquímica, fotosensibilizador, metales, quimioterapia.

### Resumen

Cancer is one of the diseases that most affects the world's population. Currently, there are several cancer treatments, such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Although widely used, these treatments may have low efficiency or cause undesirable side effects due to the lack of selectivity of the drug used. Among these emerging therapies is photodynamic therapy (PDT), which consists of administering a photosensitizer (PS) to the tumor, which is at a later stage stimulated with a light

source to react with the oxygen present in the medium and thus produce reactive oxygen species (ROS), which are highly toxic and can cause cell death. The PDT offers a greater selectivity towards cancer cells as the PS can be injected in a localized manner into the tumor, thus not affecting other nearby organs, and therefore causing fewer side effects. Hopefully, PDT can emerge as an important therapy for the treatment of cancer, which could improve the quality of life of people suffering from this disease.

**Palabras clave:** cancer, chemotherapy, metals, photochemistry, photosensitizer.

## 1. Introducción

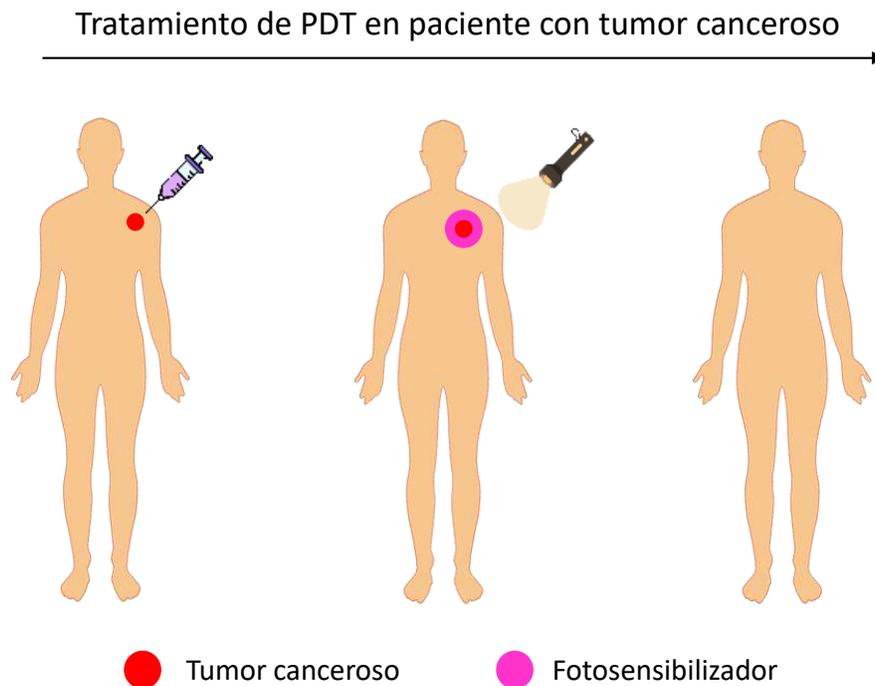
El cáncer es una de las principales causas de muerte del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 10 millones de personas fallecieron por cáncer en el mundo en 2020, (Ferlay *et al.*, 2021). Aunque existen tratamientos eficientes, muchas veces la detección tardía no permite curar la enfermedad. Dentro de las herramientas disponibles, el uso de medicamentos para matar las células cancerosas (quimioterapia) tiene un lugar preponderante. Sin embargo, problemas como efectos secundarios severos, falta de actividad antitumoral en ciertos tipos de cáncer y fenómenos de resistencia (es decir, los fármacos pierden su actividad) afectan de manera drástica su aplicación. Por lo tanto, es urgente el desarrollo de moléculas y métodos más selectivos hacia las células cancerosas. El uso de luz a través de la terapia fotodinámica ("*Photodynamic Therapy*", PDT) es una tecnología que se usa actualmente en el tratamiento del cáncer. La PDT consiste en administrar al paciente un fotosensibilizador ("*photosensitizer*", PS), el cual se acumula en el tumor para ser luego estimulado con una fuente de luz. Esta estimulación provoca la formación de especies reactivas de oxígeno tóxicas para las células y la consecuente disminución o desaparición del tumor (Fig. 1).

La terapia fotodinámica ha sido estudiada desde hace más de 100 años. En 1900 en Alemania, Oscar Raab y Herman von Tappeiner investigaban los efectos de los colorantes de acridina sobre protozoos cuando durante una tormenta eléctrica descubrieron que la combinación de rojo de acridina y luz mataban a los protozoos de manera más eficiente que el rojo de acridina sin luz o la luz sola sin rojo de acridina. Raab postuló que el efecto se debía a la transferencia de energía de la luz a la sustancia química (de forma similar al proceso de fotosíntesis en las plantas tras la absorción de luz por la clorofila). Von Tappeiner, junto con el dermatólogo Jesionek, demostró que el oxígeno era clave en estos procesos de fotosensibilización y en 1907 introdujeron el término "acción fotodinámica". Este descubrimiento, dio lugar a la primera aplicación médica terapéutica de una interacción entre un PS y la luz. En 1976, Kelly y Snell publicaron el primer estudio sobre el uso clínico de Photofrin® (porfímero sódico, un derivado tipo porfirina) por PDT en pacientes con cáncer de vejiga. Este medicamento se aprobó por primera vez para el tratamiento del cáncer de vejiga en Canadá en 1993 y en Japón en 1994 para el cáncer de pulmón. La primera autorización en Estados Unidos fue en 1995 para el cáncer de esófago y en 1998 se aprobó para cáncer de pulmón (Hamblin, 2020).

La PDT fue la primera terapia aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que combina un fármaco y un dispositivo que irradia luz para activar el fármaco (Agostinis *et al.*, 2011), siendo conocida por ser un método moderno el cual puede ser o no invasivo, dependiendo de la ubicación del tumor. Uno de los PS más utilizados en la clínica es Photofrin® (porfímero sódico). En los Países Bajos y Francia, Photofrin® fue aprobado para el tratamiento de cánceres de pulmón

avanzados, mientras que en Alemania fue aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón en etapa temprana (Usuda *et al.*, 2006).

A pesar de los exhaustivos estudios de diferentes terapias para combatir el cáncer, y el diseño de nuevas generaciones de fármacos dirigidos, existen aún desafíos relacionados con su uso, incluida la penetración limitada de la luz en los tejidos y la fotosensibilidad que pueden generar los PS en la piel (Veld *et al.*, 2023).



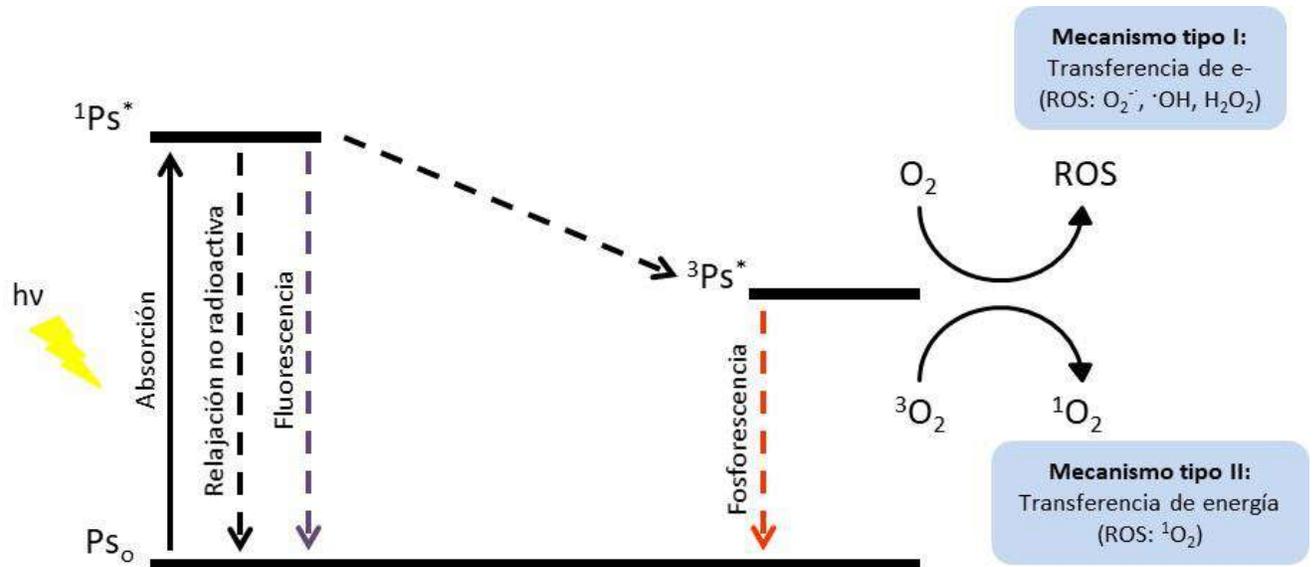
**Figura 1.** Aplicación clínica de la PDT en el tratamiento antitumoral. En una primera etapa, se suministra al paciente el PS (izquierda). En una segunda etapa, se irradia selectivamente el tumor en el cual se acumuló el PS (centro). Después del tratamiento, el tumor disminuye de tamaño o desaparece (derecha).

**Figure 1.** Clinical application of PDT in antitumor treatment. In the first stage, the patient is given the PS (left). In a second stage, the tumor in which the PS accumulated is selectively irradiated (center). After treatment, the tumor reduces its size or disappears (right).

## 2. ¿Cómo funciona la terapia fotodinámica?

La terapia fotodinámica requiere principalmente tres componentes *i*) un fotosensibilizador (PS), *ii*) luz y *iii*) oxígeno (Dos Santos *et al.*, 2019). El primer paso es la absorción de luz por el fotosensibilizador en su estado fundamental  $PS_0$  y su promoción a un estado excitado singulete  $^1PS^*$ , el cual es altamente inestable y tiene un tiempo de vida corto. El PS en el estado excitado puede

regresar a su estado fundamental emitiendo luz en forma de fluorescencia o mediante la relajación no radiativa (la energía se disipa en forma de calor). Alternativamente, el PS puede pasar a otro estado excitado más estable (estado triplete,  $^3\text{PS}^*$ ). El tiempo de vida en el estado  $^3\text{PS}^*$  es lo suficientemente duradero como para participar en reacciones químicas que pueden inducir la muerte de células cancerosas (Fig. 2), (Calzavara-Pinton *et al.*, 2007).



**Figura 2.** Mecanismos de acción de tipo I y II de la terapia fotodinámica.  $\text{PS}_0$  es el fotosensibilizador en su estado fundamental,  $^1\text{PS}^*$  el fotosensibilizador en su estado excitado singlete, y  $^3\text{PS}^*$  el fotosensibilizador en su estado excitado triplete (O'Connor *et al.*, 2009).

**Figure 2.** Type I and II mechanisms of action of photodynamic therapy.  $\text{PS}_0$  is the photosensitizer in its ground state,  $^1\text{PS}^*$  the photosensitizer in its excited singlet state, and  $^3\text{PS}^*$  the photosensitizer in its excited triplet state. (O'Connor *et al.*, 2009).

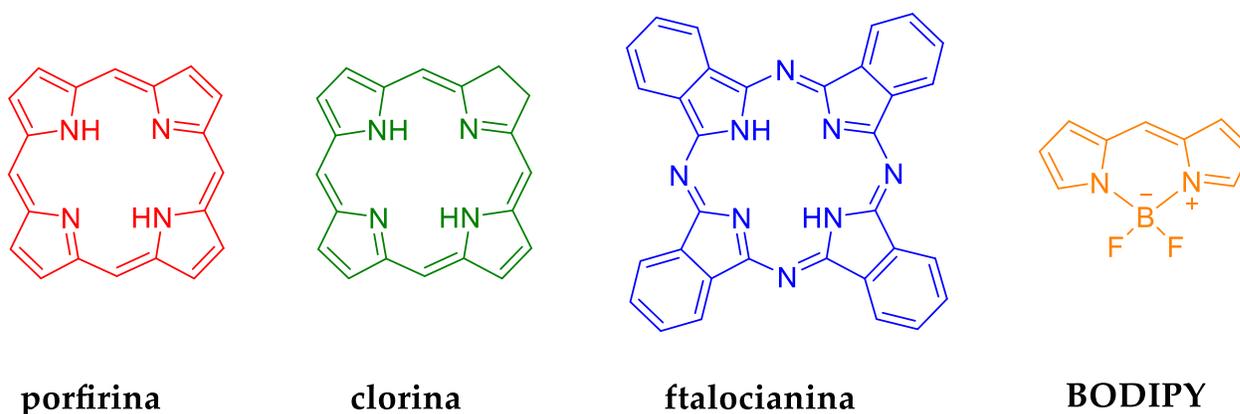
Los mecanismos del efecto fotodinámico pueden dividirse en dos categorías: reacciones de tipo I y de tipo II. Los dos mecanismos de tipo I dependen del oxígeno molecular. Las reacciones de tipo I implican la transferencia de electrones entre el fotosensibilizador en su estado excitado triplete  $^3\text{PS}^*$  y el oxígeno o biomoléculas presentes en el tejido (agua, lípidos, proteínas) para generar especies reactivas de oxígeno ("Reactive Oxygen Species", ROS) como el anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Las reacciones tipo II implican principalmente la transferencia de energía desde el estado excitado triplete  $^3\text{PS}^*$  al oxígeno en su estado basal triplete ( $^3\text{O}_2$ , la forma estable del oxígeno que respiramos) para producir el oxígeno en su forma singlete ( $^1\text{O}_2$ ). (Calzavara-Pinton *et al.*, 2007; Monro *et al.*, 2019). El oxígeno triplete es una especie altamente reactiva con un tiempo de vida relativamente largo, de microsegundos a segundos, y de pequeño tamaño que le permite difundirse fácilmente en sistemas celulares para alcanzar y reaccionar con blancos biológicos (Cosa *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020). Los compuestos generados en las reacciones tipo I y II son muy reactivos y por lo tanto pueden causar estrés oxidativo en la célula, provocar la

degradación de biomoléculas y, en última instancia, conducir a la muerte celular. Además, estas ROS pueden destruir los vasos sanguíneos que originan el tumor, provocando el colapso vascular y de esta manera generar la muerte celular (Zheng *et al.*, 2020).

La PDT usa fotosensibilizadores (PS) que son compuestos que pueden absorber luz para pasar de un estado basal a un estado excitado. Durante esta terapia, primero se administra el fármaco en el cuerpo del paciente y posteriormente se irradia con luz el tumor. En este último paso, el fotosensibilizador se activa, es decir lleva a cabo su acción citotóxica mediante la interacción con oxígeno y biomoléculas del ambiente tumoral (dos Santos *et al.*, 2019).

Para que un PS pueda ser utilizado en PDT debe presentar bajos niveles de toxicidad en la oscuridad, una baja incidencia de toxicidad administrativa (por ejemplo, no generar hipotensión o reacción alérgica), y no provocar fotosensibilización cutánea. Debido a que las bandas de absorción a longitudes de onda cortas tienen menos penetración en los tejidos y es más probable que provoquen fotosensibilización cutánea, es preferible que puedan absorber la luz en las longitudes de onda del rojo o del rojo lejano para penetrar hasta los tejidos más profundos (ver más adelante). Las bandas de absorción del PS deberían estar preferiblemente entre 400 – 800 nm. Otra propiedad que debe tener el PS es que su síntesis debe ser relativamente fácil y los materiales de partida deben estar fácilmente disponibles para que la producción a gran escala sea factible. Finalmente, el PS debe ser un compuesto puro, estable, e idealmente soluble en agua o en un medio acuoso inocuo (Castano *et al.*, 2004). Un gran número de fotosensibilizadores ha sido evaluado en experimentos *in vivo* e *in vitro*, pero muy pocos han demostrado tener las propiedades adecuadas.

Los PS derivados tetrapirrólicos, como las porfirinas, clorinas, ftalocianinas, así como compuestos tipo BODIPYs (borodipirrometano) conforman los grupos más importantes de moléculas estudiadas en la investigación de la PDT (Fig. 3) (Parab *et al.*, 2023).



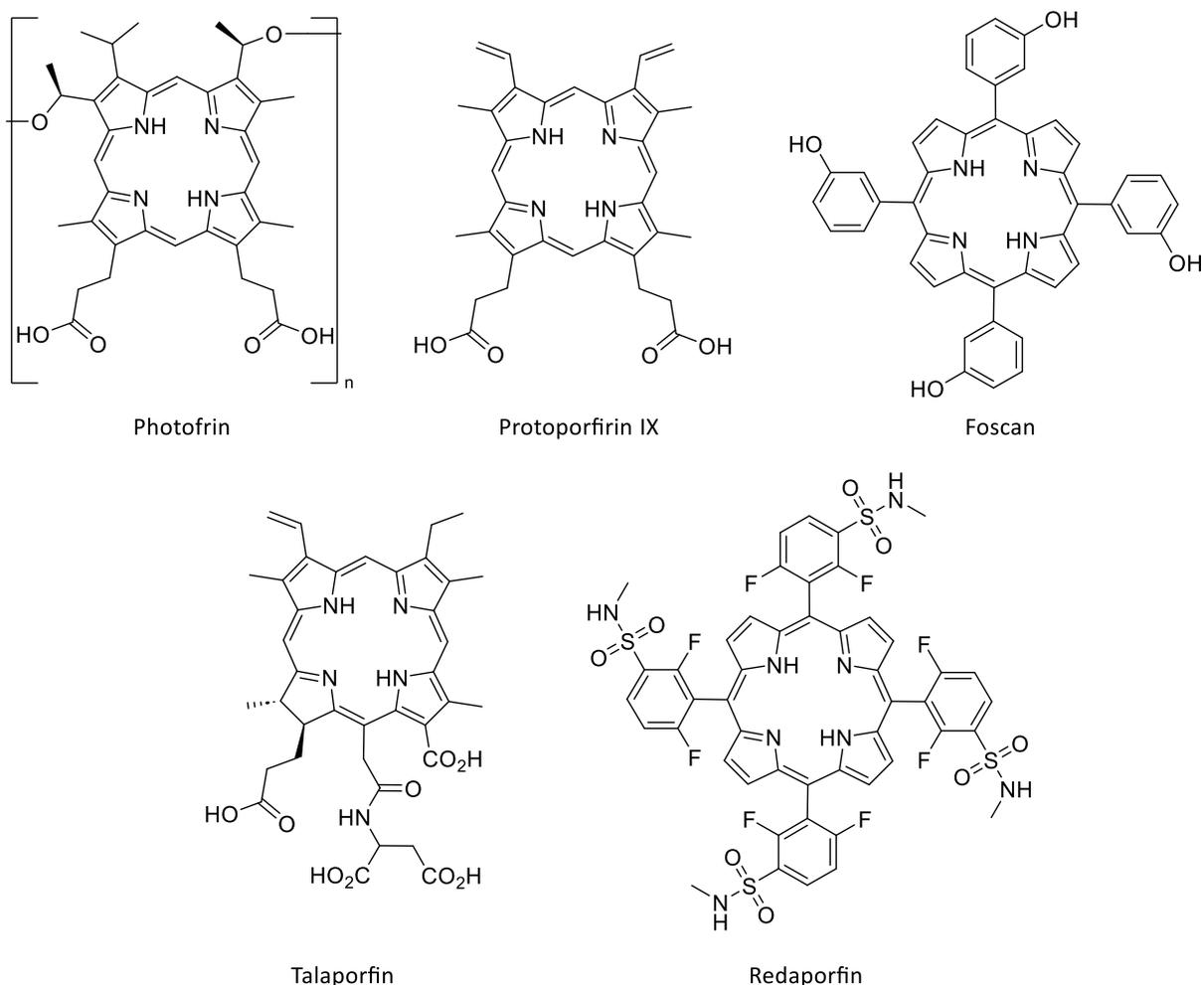
**Figura 3.** Estructuras generales de las porfirinas, clorinas, ftalocianinas, y BODIPY.  
**Figure 3.** General structures of porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and BODIPY.

Photofrin (Fig. 4) fue el primer fotosensibilizador aprobado para su uso clínico en el tratamiento del cáncer (Bellnier *et al.*, 2006). Sin embargo, este PS de primera generación mostró varios inconvenientes como, *i*) uso limitado a tumores superficiales debido a una excitación a longitudes de onda cortas (luz visible), lo que impide la penetración en el tejido; *ii*) síntesis bastante compleja en múltiples etapas y purificación ineficiente; *iii*) baja hidrofobicidad, lo que limita sus aplicaciones biológicas; y *iv*) coeficiente de extinción molar bajo, por lo que un tratamiento efectivo requiere altas dosis del fármaco (Chen *et al.*, 2020).

Además, Photofrin tiene un tiempo de vida media largo y por lo tanto tiende a acumularse en la piel, causando fotosensibilización (Savjani *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2018). Algunas limitaciones de los sistemas tetrapirrólicos de primera generación han sido superadas a través del desarrollo de nuevas generaciones de PS. En particular, se han desarrollado métodos de síntesis más sencillos para compuestos con alta selectividad hacia tumores (McFarland *et al.*, 2020). Algunos ejemplos de fotosensibilizadores de segunda generación son los derivados de clorinas, bacterioclorinas y ftalocianinas, que pueden tener una acción más eficiente en ciertos tumores profundos debido a que su fuerte absorbancia en la región de color rojo intenso permite una mayor penetración de la luz en el tejido (Correia *et al.*; 2021).

La protoporfirina IX (PPIX) ha sido usada como precursor de partida en la síntesis de varios PS de segunda generación aprobados en muchos países para su uso clínico en cáncer de piel, vejiga o pulmón (Fig. 4). Algunos de los PS de segunda generación son temoporfina (Foscan®) y LUZ111 (Redaporfin®), ambos aprobados en la Unión Europea (UE) para tratar el cáncer de cabeza y cuello, y talaporfina (Laserphyrin®) en Japón para el tratamiento del cáncer de pulmón (McFarland *et al.*, 2020). En general, los PS de segunda generación se activan con longitudes de onda superiores a 650 nm lo que permite tratar cánceres en tejidos profundos, presentan una baja toxicidad en ausencia de luz y son solubles en medios acuosos (Bazylińska *et al.*, 2012 y Gunaydin *et al.*, 2021).

Finalmente, los fotosensibilizadores de tercera generación son moléculas con una selectividad mejorada hacia regiones tumorales. Una estrategia implementada en los PS de tercera generación es su encapsulación en portadores. Por ejemplo, estos fotosensibilizadores son encapsulados en jaulas organometálicas solubles en agua que los transporta y protege de la luz. La jaula metálica no sólo protege al PS de la luz, sino que también facilita su llegada a las células cancerosas. (Therrien, 2013). Hoy en día, la funcionalización de los fotosensibilizadores parece ser la mejor estrategia para magnificar la selectividad de los fármacos hacia los tumores, lo que se logra combinando fotosensibilizadores con biomoléculas o transportadores.



**Figura 4.** Estructuras de fotosensibilizadores aprobados para su uso clínico.  
**Figure 4.** Structures of clinically approved photosensitizers.

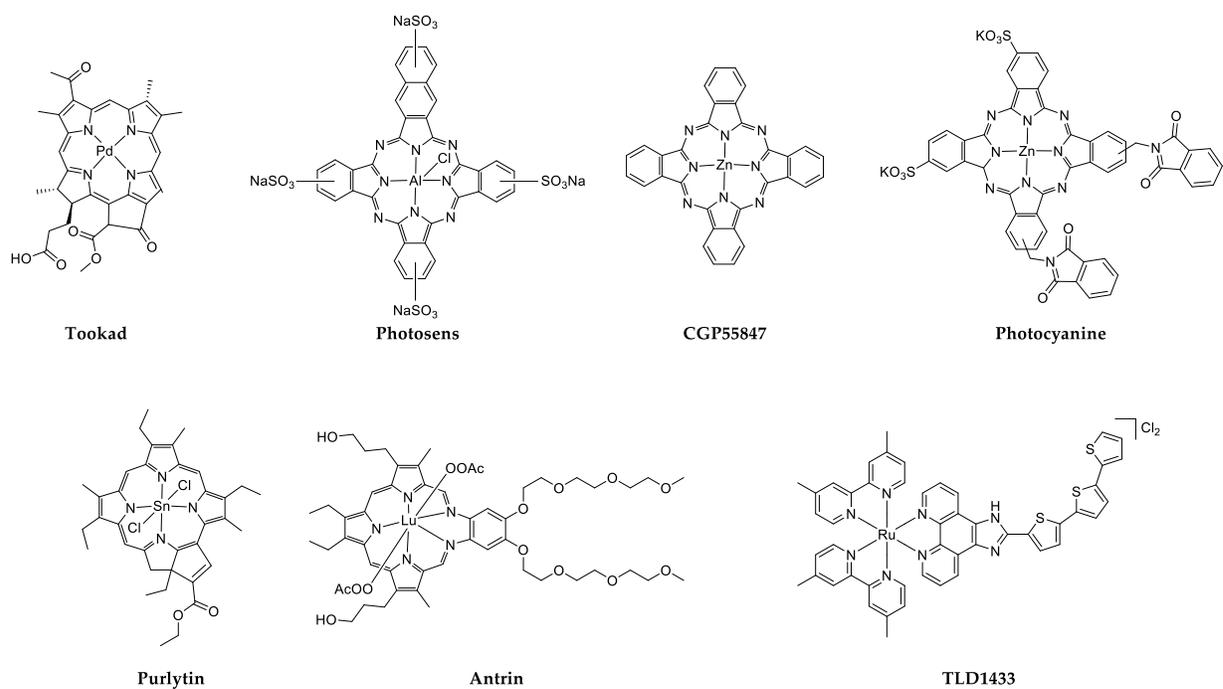
Otra forma de mejorar el rendimiento de los PS es incorporando un ion metálico a la molécula. Por ello, los complejos metálicos han despertado un interés considerable en el desarrollo de nuevos fármacos para la PDT (Imberti *et al.*, 2020; Gourdon *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022). Los PS elaborados a base de metales son de gran utilidad debido a su alta fotoestabilidad y biocompatibilidad, así como por la capacidad de absorción de dos fotones y su modificación estructural sencilla. Sin embargo, a la fecha la aplicación de solo unos pocos PS metálicos ha avanzado a estudios clínicos. La padeliporfina (TOOKAD®) es el primer derivado de paladio aprobado en 31 países de la Unión Europea, Israel y México, y actualmente se utiliza en PDT para el tratamiento de cáncer de próstata. La actividad de TOOKAD® se asocia principalmente con la generación de radicales superóxido o hidroxilo sin que se observe producción de oxígeno singlete. Otro PS, la ftalocianina sulfonada de aluminio (Photosens®), ha sido clínicamente aprobado en Rusia para el tratamiento del cáncer de pulmón, hígado, mama, piel y gastrointestinal. Cabe destacar que Photosens® no ha sido aprobado en otras partes del mundo debido a su baja pureza.

La Fig. 5 muestra otros fotosensibilizadores con metales que se encuentran en estudios clínicos como el lutecio motexafina, llamado genéricamente como Lutrin® o Antrin®. Lutecio motexafina es un compuesto que contiene lutecio, se encuentra en estudios de fase I en Estados Unidos para su uso contra cáncer de próstata y neoplasia cervical. La rostaporfina, también conocido por su nombre genérico como Purlytin®, es una ftalocianina coordinada a estaño, y ha completado los estudios de fase II en Estados Unidos para el tratamiento de sarcoma de Kaposi y sigue en estudios de fases I/II para el cáncer metastásico de mama. Por otro lado, compuestos que contienen zinc están siendo evaluados en fases clínicas. Por ejemplo, cialtalan zinc (CGP55847®) se encuentra en estudios de fases I/II en Suiza en el tratamiento de carcinomas de células escamosas del tracto aerodigestivo superior. Otro complejo de zinc, Photocyanine, sigue en fase clínica I en China para el tratamiento de cáncer de piel y de esófago. (Karges, 2022; Zhang *et al.*, 2023)

Además de los compuestos tetrapirrólicos, los complejos de metales transición polipiridínicos han atraído mucha atención. En particular, derivados de rutenio(II), iridio(III), platino(IV), renio(I) u osmio han sido muy estudiados debido a sus atractivas propiedades fotofísicas y biológicas. Por ejemplo, pueden presentar una fuerte luminiscencia, estados excitados con tiempo de vida largo, alta solubilidad en agua, alta captación celular, alta foto-estabilidad, así como la posibilidad de excitación de dos fotones (Mari *et al.*, 2015; Karges, 2022) lo que los hace candidatos ideales como PS. Los complejos de rutenio(II) han sido particularmente estudiados en PDT, siendo el TLD-1433 el primer PS a base de rutenio que avanza a estudios clínicos de fase II. Es un complejo de coordinación de rutenio no macrocíclico, no pirrólico y está siendo investigado en Canadá y Estados Unidos para tratar el cáncer de vejiga no invasivo (Monro *et al.*, 2019; McFarland *et al.*, 2020). Por otro lado, los complejos de iridio también son de amplio interés en el desarrollo de nuevos PS, debido a que ofrecen las ventajas de una buena solubilidad en agua, una larga vida útil de fosforescencia y una generación eficiente de ROS mediante transferencia de energía o electrones en condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia) (Zhang *et al.*, 2023).

Con el afán de solventar problemas existentes de los fotosensibilizadores, como lo es la solubilidad, diferentes nanoestructuras como nanopartículas inorgánicas (NPs), micelas y vesículas, especialmente liposomas, han sido utilizadas para la conjugación con los PSs. También, el uso de portadores porosos, que incluyen sílice mesoporosa y estructuras metal-orgánicas (MOF) ha sido estudiado, debido a que estos materiales pueden incorporar una gran cantidad de moléculas sensibilizadoras. Los PS de tercera y cuarta generación son aquellos incorporados en una estructura de tipo nano- o porosa. Las nanopartículas también pueden utilizarse en PDT como fuente de ROS o para la modulación de la producción de otras especies citotóxicas. En términos generales, ofrecen una mayor posibilidad de excitación, que va desde el ultravioleta al visible, el infrarrojo e incluso los rayos X, así como una mayor estabilidad química, en comparación con la de sus homólogos moleculares. (Sivasubramanian *et al.*, 2019).

Por lo tanto, la incorporación de PSs en transportadores nanoestructurados generalmente mejora la eficiencia de la administración, y también puede permitir una liberación controlada espaciotemporalmente del fármaco en respuesta a estímulos específicos (Escudero *et al.*, 2021).

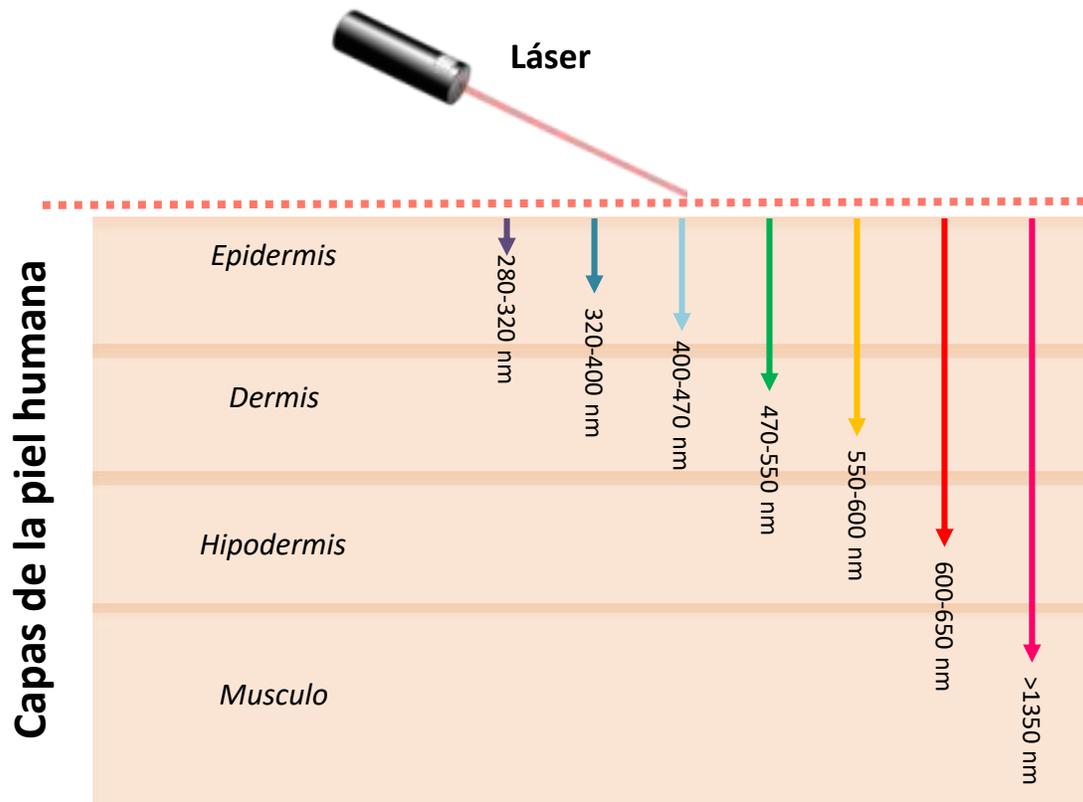


**Figura 5.** Fotosensibilizadores basados en metales aprobados o estudiados en ensayos clínicos para aplicaciones en PDT.

**Figure 5.** Metal-based photosensitizers approved or studied in clinical trials for PDT applications.

### 3. Desafíos de la aplicación clínica

A medida que la terapia fotodinámica sigue demostrando su potencial en el tratamiento del cáncer, se hace necesario realizar diversos estudios antes de su implementación clínica. A pesar de los avances notables, es esencial continuar investigando y explorando diferentes aspectos tales como la optimización de protocolo y dosis, selección de agentes fotosensibilizadores, estudios clínicos a gran escala, combinación con otras terapias, biodistribución y farmacocinética, así como efectos a largo plazo (Algorri *et al.*, 2021). La penetración de la luz es uno de los principales desafíos para su uso y dependiendo de la profundidad y tamaño del tumor canceroso, se puede aplicar PDT superficial, intersticial o profunda (Shafirstein *et al.*, 2017). Para cada una de estas terapias se deben contemplar diferentes parámetros en las fuentes de luz y los dispositivos de administración.



**Figura 6.** Penetración de la luz en la piel a diferentes longitudes de onda.

**Figure 6.** Penetration of light through the skin at different wavelengths.

Algunos tratamientos de PDT son asistidos por el uso de agujas, catéteres y fibras ópticas, utilizando una fuente de luz. En el caso de la PDT profunda, se debe contemplar tecnologías específicas como el uso de la radiación infrarroja cercana (NIR) y PS que presenten absorción a longitudes de onda mayor a 600 nm (Fig. 6), (Zheng *et al.*, 2020). Por ejemplo, la penetración profunda a través de fuentes de luz internas ha permitido mejorar los procedimientos, así como los resultados del tratamiento, en tumores de gran tamaño (Hu *et al.*, 2021). La PDT se usa principalmente para tratar problemas en la piel (epidermis) o justo debajo de ella (dermis), y en el revestimiento de órganos internos. Hasta el momento, no se puede usar la PDT para tratar la leucemia, tumores de gran dimensión o cánceres que han crecido profundamente. La PDT es ineficaz para tumores grandes o profundamente arraigados debido a que la luz no puede penetrar más allá de unos pocos milímetros de tejido. Por este motivo, su utilización se limita principalmente al tratamiento de lesiones precancerosas y neoplasias malignas regionales (Brown *et al.*, 2004). La dificultad para tratar grandes masas tumorales y cánceres metastásicos es otro problema en términos de PDT clínica (Gunaydin *et al.*, 2021). La selectividad limitada de los PS para los tejidos tumorales sobre los tejidos no malignos adyacentes conlleva al uso de dosis altas para asegurar un efecto terapéutico sobre el tumor maligno. En consecuencia, la acumulación del fotosensibilizador en los órganos sanos cercanos al tumor y debido a que la luz puede alcanzar dichos tejidos, propicia la generación de efectos secundarios (Li X. *et al.*, 2020).

Otro reto para lograr el uso generalizado de la PDT es la administración y la distribución selectiva del PS hacia el tumor. Asimismo, las diferencias en la morfología tumoral de los pacientes influyen en la eficacia de la PDT, en particular al afectar la concentración tisular del PS. Para circunvenir este problema, se han desarrollado sistemas activos o pasivos de transporte de los fármacos. El sistema con orientación pasiva se produce principalmente a través del efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) que tienen los tumores, y es la capacidad aumentada de los tumores de retener moléculas como nanopartículas y lípidos. Para aprovechar esta permeabilidad incrementada del tejido tumoral, se ha llevado a cabo la conjugación o encapsulación del PS con partículas inorgánicas, polímeros, micelas o estructuras metal-orgánicas (MOF). Sin embargo, la estrategia pasiva no resulta efectiva en todos los casos. Por ejemplo, los tumores en etapa temprana no muestran un efecto EPR y los tumores presentan fisiologías celulares diferentes. Con el fin de superar los inconvenientes presentes en los sistemas pasivos, surge el sistema activo. La focalización activa se basa en un sistema PS-ligante, los ligantes están unidos al fotosensibilizador o a nanoportadores que contienen el fotosensibilizador. Los ligantes pueden ser anticuerpos, oligonucleótidos, oligosacáridos o proteínas y pueden unirse de manera específica a receptores o antígenos sobreexpresados en las células tumorales.

Por último, una baja concentración de oxígeno (hipoxia) en los tejidos también puede influir en la citotoxicidad del PS ya que este requiere una fuente de oxígeno para producir las ROS (especies citotóxicas) (Colin *et al.*, 2011). En un esfuerzo por generar un efecto fototóxico a pesar de las condiciones de hipoxia, se han desarrollado diferentes estrategias que incluyen el transporte o la generación de oxígeno en el tejido canceroso. Además de los cambios en la concentración de oxígeno en la zona tumoral, también se han desarrollado PS que actúen mediante un mecanismo independiente del oxígeno o que puedan alternar entre un mecanismo dependiente del oxígeno e independiente del oxígeno. Además de la generación de oxígeno singulete o ROS, también podrían generarse otros tipos de especies radicales tras la irradiación de luz, como radicales de carbono o óxido nítrico.

#### 4. Conclusiones y perspectivas

La PDT es uno de los tratamientos más interesantes y prometedores que se encuentra en el foco de investigación de químicos, biólogos y médicos, debido a su singularidad interdisciplinaria. A pesar del éxito de los fotosensibilizadores aplicados clínicamente, estos compuestos siguen presentando limitaciones y retos para su uso generalizado. Muchos PS presentan una solubilidad baja en medios acuosos, una fotoestabilidad limitada y pueden provocar fotosensibilidad. Asimismo, el tratamiento de tumores hipóxicos o profundamente arraigados, o la administración selectiva del fotosensibilizador exclusivamente en el tejido canceroso para evitar efectos secundarios reflejan problemas asociados con la PDT. La incorporación de un ion metálico en su estructura ha surgido como una estrategia para superar estos inconvenientes. Por ejemplo, varios compuestos con ligantes tetrapirrólicos y polipiridinicos coordinados a metales han sido aprobados en varios países para su uso clínico o están siendo investigados en ensayos clínicos.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero de la DGAPA - UNAM (Proyecto PAPIIT IN-211522) y del CONAHCyT (Proyecto A1-S-15068) para el desarrollo de nuestros trabajos de investigación sobre la síntesis y aplicaciones biológicas de complejos de rutenio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

## 5. Referencias

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., Hahn, S. M., Hamblin, M. R., Juzeniene, A., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Mroz, P., Nowis, D., Piette, J., Wilson, B. C. & Golab, J. (2011). Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: A Cancer J. Clinicians* 61(4): 250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- Algorri, J. F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L. & López-Higuera, J.M. (2021). Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: a critical review. *Cancers* 13(14): 3484. <https://doi.org/10.3390/cancers13143484>
- Bazylińska, U., Pietkiewicz, J., Saczko, J., Nattich-Rak, M., Rossowska, J., Garbiec, A. & Wilk, K. A. (2012). Nanoemulsion-templated multilayer nanocapsules for cyanine-type photosensitizer delivery to human breast carcinoma cells. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 47(2): 406–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.06.019>
- Bellnier, D. A., Greco, W. R., Loewen, G. M., Nava, H., Oseroff, A. R. & Dougherty, T. J. (2006). Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a (photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX. *Laser Surg. Med.* 38(5): 439-444. <https://doi.org/10.1002/lsm.20340>
- Brown, S. B., Brown, E. A., & Walker, I. (2004). The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *The Lancet Oncology* 5(8): 497–508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01529-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01529-3)
- Calzavara-Pinton, P. G., Venturini, M. & Sala, R. (2007). Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 21(3): 293-302. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01902.x>
- Castano, A. P., Demidova, T. N. & Hamblin, M. R. (2004). Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 1(4): 279-293. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00007-4)
- Chen, J., Fan, T., Xie, Z., Zeng, Q., Xue, P., Zheng, T., Chen, Y., Luo, X. & Zhang, H. (2020). Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: status and challenges. *Biomaterials*, 237: 119827. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119827>

- Colin P., Estevez, J. P., Betrouni, N., Ouzzane, A., Puech, P., Leroy, X., Biserte, J., Villers A. & Mordon, S. (2011). Photodynamic therapy and prostate cancer. *Progrès en Urologie*, 21(2): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.07.018>
- Correia, J. H., Rodrigues, J. A., Pimenta, S., Dong, T. & Yang, Z. (2021). Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions. *Pharmaceutics*, 13(9): 1332. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332>
- Cosa, G., Nonell, S., Aubry, J. M., Anquez, F., Kanofsky, Fresnadillo, J. D., Ogilby, P., San Román, E., Frochot, C. & Geddes, C. (2016). Singlet oxygen: applications in biosciences and nanosciences. Royal Society of Chemistry. ISBN: 9781782620389. <https://goo.su/JE7uW>
- Dos Santos, A. L. F., De Almeida, D. R. Q., Terra, L. F., Baptista, M. & Labriola, L. (2019). Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *J. Cancer Metastasis Treat.* 5: 25. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>
- Escudero, A., Carrillon-Carrión, C., Castillejos, M. A., Romero-Ben, E., Rosales-Barrios, C. & Khiar, N. (2021). Photodynamic therapy: photosensitizers and nanostructures. *Mater. Chem. Front.* 5(10): 3788. <https://doi.org/10.1039/D0QM00922A>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, DM., Piñeros, M., Znaor, A. & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int. J. Cancer* 149(4): 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Gourdon, L., Cariou, K. & Gasser, G. (2022). Phototherapeutic anticancer strategies with first-row transition metal complexes: a critical review. *Chem. Soc. Rev.* 51(3): 1167–1195. <https://doi.org/10.1039/D1CS00609F>
- Gunaydin, G., Gedik, E. & Ayan, S. (2021). Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer – a review of the current clinical status. *Front. Chem.* 9: 686303. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.686303>
- Hamblin, M. R. (2020). Photodynamic therapy for cancer: what's past is prologue. *Photochem. Photobiol.* 96(3): 506–516. <https://doi.org/10.1111/php.13190>
- Hu, T., Wang, Z., Shen, W., Liang, R., Yan, D. & Wei, M. (2021). Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy. *Theranostics* 11(7): 3278-3300. <https://doi.org/10.7150/thno.54227>
- Imberti, C., Zhang P., Huang, H. & Sadler, P. J. (2020). New designs for phototherapeutic transition metal complexes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 59(1): 61–73. <https://doi.org/10.1002/anie.201905171>
- Karges, J. (2022). Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 61(5): e202112236. <https://doi.org/10.1002/anie.202112236>
- Li, X., Lovell J. F., Yoon, J. & Chen, X. (2020). Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 17: 657–674. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2>
- Mari, C., Pierroz, V., Ferrari, S. & Gasser, G. (2015). Combination of Ru(II) complexes and light: new frontiers in cancer therapy. *Chem. Sci.* 6(5): 2660–2686. <https://doi.org/10.1039/C4SC03759F>

- McFarland, S. A., Mandel, A., Dumoulin-White, R. & Gasser, G. (2020). Metal-based photosensitizers for photodynamic therapy: the future of multimodal oncology? *Curr. Opin. Chem. Biol.* 56: 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.10.004>
- Monro, S., Colón, K. L., Yin, H., Roque III, J., Konda, P., Gujar, S., Thummel, R. P., Lilge, L., Cameron, C. G. & McFarland, S. A. (2019). Transition metal complexes and photodynamic therapy from a tumor-centered approach: challenges, opportunities, and highlights from the development of tld1433. *Chem. Rev.* 119(2): 797–828. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>
- O'Connor, A., Gallagher, W. M. & Byrne, A. T. (2009). Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 85(5): 1053-1074. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00585.x>
- Parab, S., Achalla, P. K., Yanamandala, N., Singhvi, G., Kesharwani, P. & Dubey, S. K. (2023). Nanomaterials for photodynamic therapy. In *Sensitizers in photodynamic therapy* (pp. 81-103). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85595-2.00002-5>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K. & Savjani J. S. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *Inter. Sch. Res. Notices* 2012: 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Shafirstein, G., Bellnier, D., Oakley, E., Hamilton, S., Potasek, M., Beeson, K. & Parilov, E. (2017). Interstitial photodynamic therapy—A focused review. *Cancers* 9(2):12. <https://doi.org/10.3390/cancers9020012>
- Sivasubramanian, M., Chuang, Y. C. & Lo, L. W. (2019) Evolution of nanoparticle-mediated photodynamic therapy: from superficial to deep-seated cancers. *Molecules*, 24(3): 520. <https://doi.org/10.3390/molecules24030520>
- Smith, C. B., Days L. C., Alajroush, D. R., Faye, K., Khodour, Y., Beebe S. J. & Holder, A. A. (2021). Photodynamic therapy of inorganic complexes for the treatment of cancer. *Photochem. Photobiol.*, 98(1): 17-41. <https://doi.org/10.1111/php.13467>
- Therrien, B. (2013). Transporting and shielding photosensitizers by using water-soluble organometallic cages: A new strategy in drug delivery and photodynamic therapy. *Chem. Eur. J.* 19(26): 8378-8386. <https://doi.org/10.1002/chem.201301348>
- Usuda, J., Kato, H., Okunaka, T., Furukawa K., Tsutsui, H., Yamada, K., Suga, Y., Honda, H., Nagatsuka, Y., Ohira, T., Tsuboi, M. & Hirano, T. (2006). Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *J. Thorac. Oncol.* 1(5): 489–493. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)31616-6](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(15)31616-6)
- Veld Huis In 't, R. V., Heuts, J., Ma, S., Cruz, L. J., Ossendorp, F. A. & Jager, M. J. (2023). Current challenges and opportunities of photodynamic therapy against cancer. *Pharmaceutics* 15(2): 330. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020330>
- Wang, K. K., Song, S., Jung, S. J., Hwang, J. W., Kim, M. G., Kim, J. H., Sung, J., Lee, J. K. & Kim, Y. R. (2020). Lifetime and diffusion distance of singlet oxygen in air under everyday atmospheric conditions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22(38): 21664-21671. <https://doi.org/10.1039/D0CP00739K>
- Zhang, J., Jiang, C., Figueiró Longo, J. P., Azevedo, R. B., Zhang, H. & Muehlmann, L. A. (2018). An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm Sin B* 8(2): 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>

Zhang, Y., Doan, B. T. & Gasser, G. (2023). Metal-based photosensitizers as inducers of regulated cell death mechanisms. *Chem. Rev.* 123(16): 10135–10155. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00161>

Zheng, Y., Li, Z., Chen, H. & Gao, Y. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for controllable photodynamic cancer therapy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 144: 105213. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105213>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>