

VIDRIO CONTRA EL CÁNCER

Biovidrio en polvo
y en pastillas:
partículas magnéticas
las dotan de una
coloración negra



Científicos desarrollan un material compuesto con potencial para eliminar células cancerosas y regenerar huesos

Suzel Tunes

PUBLICADO EN MAYO DE 2023

La ingeniera de materiales Geovana Lira Santana, del estado brasileño de Paraíba, conoció las propiedades del F18, un vidrio bioactivo capaz de estimular la regeneración ósea, cuando llegó a la Universidad Federal de São Carlos (UFSCar), en el estado de São Paulo, para cursar una maestría. Vio en el nuevo material la posibilidad de cumplir su antiguo anhelo de convertirse en científica e investigar el cáncer. Con base en el F18, una creación del Laboratorio de Materiales Vítreos (LaMaV), del Departamento de Ingeniería de Materiales (DEMa) de la UFSCar, Lira Santana trabajó en el desarrollo de un compuesto con partículas magnéticas para el tratamiento del cáncer óseo.

Con la colaboración del Centro de Investigación, Educación e Innovación en Vidrios (CeRTEV) y del Centro de Desarrollo de Materiales Funcionales (CDMF), dos Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid), apoyados por la FAPESP, Lira Santana desarrolló un nuevo material aplicable como injerto en los huesos afectados por el cáncer. Para ello, le añadió a la matriz vítrea compuesta por el vidrio bioactivo (biovidrio) F18, patentado por la UFSCar en 2015, manganitas de lantano dopadas, es decir, enriquecidas con estroncio, un material que se calienta cuando se lo expone a un campo magnético alterno exterior.

El resultado fue un compuesto –un material formado por dos o más componentes con propiedades complementarias o superiores a los elementos que le

dieron origen– con una doble función. La primera es el combate contra las células tumorales mediante el calentamiento controlado de las partículas magnéticas; la segunda es la regeneración del tejido óseo, debido a la capacidad de osteoinducción del biovidrio. “El vidrio bioactivo libera iones que modifican el pH del medio, estimulando la proliferación de las células óseas. No solo crea un ambiente favorable para la regeneración ósea, como lo hacen los sustitutos óseos disponibles en el mercado, sino que también promueve la formación de tejido”, resume la investigadora, quien actualmente cursa un doctorado en el mismo departamento. Además, el biovidrio F18 tiene una fuerte acción bactericida, lo que dificulta las infecciones posquirúrgicas.

El proyecto, iniciado en 2018, contó con la dirección del ingeniero de materiales Edgar Dutra Zanotto, coordinador del LaMaV y del CeRTEV, y con la colaboración del profesor del DEMa, Murilo Crovace. Los resultados preliminares, publicados en la revista científica *Materials* en 2022, son prometedores.

Otra característica destacable del nuevo material es que puede calentarse hasta un máximo de 45 grados Celsius (°C). De esta forma, se evita el sobrecalentamiento de la zona y el daño a las células sanas vecinas del tumor. En pruebas de laboratorio, las partículas magnéticas del compuesto alcanzaron los 40 °C en pocos minutos cuando fueron sometidas a la acción de un campo magnético externo.

“Es una temperatura muy cercana a la ideal para el tratamiento del tumor, alre-

dedor de los 43 °C”, dice Lira Santana. “La formación de una capa de hidroxicarbonato de apatita, presente de forma natural en el hueso humano, permite que el compuesto se adhiera al tejido óseo”, explica la investigadora. Además de buscar los niveles de calentamiento ideales, los próximos pasos del proyecto comprenden la realización de ensayos *in vitro* y estudios clínicos, aún sin fecha prevista. La solicitud de patente del compuesto se presentó en 2021.

El médico radiólogo Marcos Roberto de Menezes, coordinador del área de radiología e intervención guiada por imágenes del Instituto del Cáncer del Estado de São Paulo (Icesp), considera que, una vez validado por estudios clínicos, el nuevo material aportará buenas perspectivas al tratamiento oncológico. De Menezes es especialista en el tratamiento del cáncer por termoablación, una técnica que consiste en la inserción de agujas guiadas vía imágenes para la destrucción de las células tumorales mediante el aumento de la temperatura o la congelación.

Según el radiólogo, el uso de la temperatura como recurso terapéutico en la oncología puede erigirse como una alternativa menos invasiva que la cirugía en casos concretos, como en el tratamiento de la metástasis. “La terapia mediante hipertermia [el aumento acentuado de la temperatura corporal] para la destrucción de las células tumorales ya está bastante afianzada. La gran ven-

taja de este nuevo material residiría en la posibilidad de destruir el tumor conservando la estructura y la funcionalidad del hueso”, pondera De Menezes, quien explica que el tratamiento por hipertermia destruye el tumor, pero, dependiendo de la extensión y la gravedad de la lesión, puede haber un debilitamiento del hueso afectado, lo que genera una pérdida de función y dolor. La capacidad de osteoinducción del biovidrio podría solucionar este problema.

Aun cuando quedan todavía varias etapas hasta salir al mercado, el vidrio bioactivo con partículas magnéticas de la UFSCar ya tiene una empresa interesada en promover su comercialización: la *startup* Vetra, fundada en 2014 por exalumnos del CeRTEV e incubada en Supera, el parque de innovación tecnológica de la ciudad palulista de Ribeirão Preto.

El biovidrio empleado como matriz en el compuesto desarrollado por Lira Santana nació del proyecto de maestría de la odontóloga Marina Trevelin, socia fundadora de Vetra, realizada en el LaMaV-DEMa-UFSCar entre 2009 y 2011. En su doctorado, la investigadora amplió el proyecto al pasar a realizar ensayos preclínicos y explorando distintas aplicaciones para la tecnología, como la regeneración de heridas cutáneas y nerviosas.

Trevelin obtuvo una beca de la FAPESP para realizar el doctorado en ciencia e ingeniería de materiales y Vetra contó con el apoyo del Programa de Investigación Innovadora en Pequeñas Empresas (Pipe) de la Fundación, para la producción industrial del F18. La *startup* posee la patente del material, licenciada por la UFSCar en 2016 (*lea en Pesquisa FAPESP*, edición n° 241), y actualmente se lo suministra a empresas especializadas en productos médicos y odontológicos.

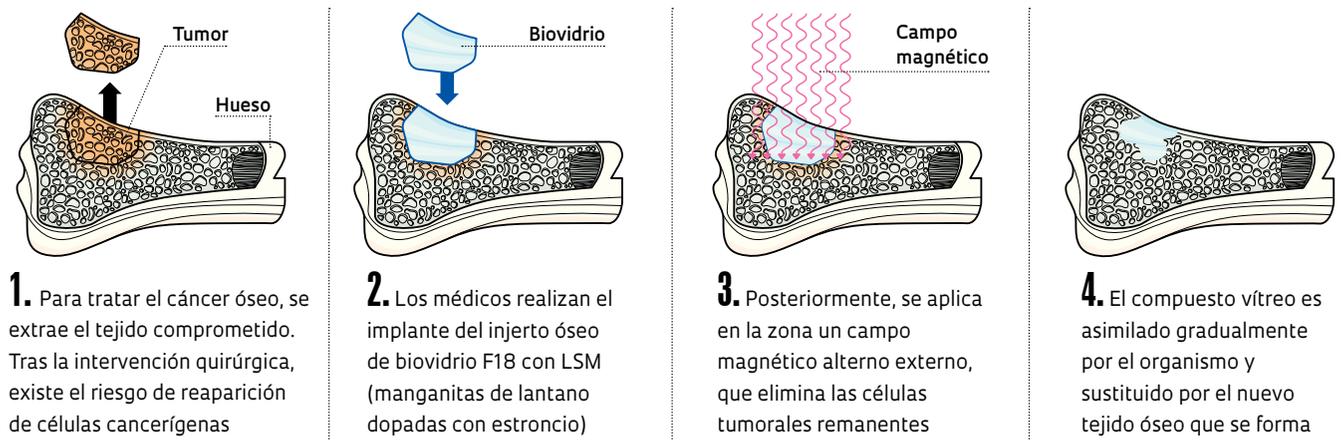
El proyecto de Lira Santana es heredero de una historia aún más antigua, que se remonta a 1977, cuando Dutra Zanotto creó el LaMaV en la UFSCar. Por entonces, el vidrio bioactivo todavía era una novedad en Brasil. Hacía menos de 10 años que había sido inventado, en 1969, por el ingeniero de materiales estadounidense Larry Hench, de la Universidad de Florida (EE. UU.), a partir de una combinación de sodio, calcio, silicio y fósforo.

El nuevo material llamó la atención por su capacidad para reaccionar con los fluidos corporales formando una capa de hidroxicarbonato de apatita, lo que le permitía unirse químicamente al tejido óseo favoreciendo su regeneración. Se patentó como Bioglass 45S5, un nombre que se popularizaría para materiales similares con composiciones diferentes.

En poco tiempo, el biovidrio se ganó un lugar destacado en el mercado de los biomateriales. “En Europa y Estados Unidos se ha utilizado para producir injertos óseos, membranas para la regeneración

CONOZCA CÓMO ACTÚA EL NUEVO COMPUESTO EN EL ORGANISMO

El material vítreo implantado ayuda a la reconstitución del hueso



FUENTE GEOVANA SANTANA



Muestras del biovidrio con diferentes composiciones del material magnético

de úlceras cutáneas y, en forma de polvo, productos odontológicos destinados a la reparación de defectos del esmalte y el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria”, destaca Dutra Zanotto.

Sin embargo, el material inventado por Hench presentaba limitaciones debido a su escasa resistencia mecánica. Esta característica impide su uso como implante en lugares sometidos a grandes cargas y limita la posibilidad de moldearlo en diferentes formatos. Un día, en una conversación informal en la mesa de un bar, Dutra Zanotto y Hench especulaban sobre estas limitaciones cuando surgió la idea de un nuevo proyecto. “Imaginamos que sería posible cristalizar el biovidrio para darle una mayor resistencia”, recuerda el brasileño. Este proyecto acabó siendo el tema de la investigación doctoral del ingeniero de materiales Oscar Peitl, en la actualidad docente del DEMa-UFSCar. De esa investigación, culminada en 1995, surgió el biosilicato, patentado en 2003.

Dutra Zanotto explica que el biosilicato es un compuesto vitrocerámico (*lea en Pesquisa FAPESP, edición n° 191*). En el proceso de cristalización, llevado a cabo a partir de la inserción de aditivos y la exposición a altas temperaturas, este material, que inicialmente tiene una estructura desordenada, pasa a tener una disposición geométrica regular. La cristalinidad proporciona a los vitrocerámicos propiedades mecánicas superiores a las de los vidrios bioactivos, pero generalmente reduce el índice de bioactividad. El reto del equipo de la UFSCar consistió entonces en diseñar una for-

mulación que confiriera una bioactividad similar a la del biovidrio manteniendo una elevada resistencia mecánica. El resultado satisfizo a los investigadores.

“En los últimos años hemos realizado tres estudios clínicos diferentes con el biosilicato, todos con éxito”, informa el coordinador del LaMaV. Según Dutra Zanotto, además de ser eficaz en el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria, en forma de polvo, este material permitió fabricar implantes de huesecillos del oído medio y un implante oftálmico. Esta prótesis ocular de vidrio presenta un aspecto y una movilidad muy similares a los del ojo humano real.

Unos años más tarde, al diseñar el biovidrio F18, los investigadores buscaban un resultado opuesto al del biosilicato: que no se cristalizara al exponérselo a altas temperaturas, lo que permitiría un mayor control del material para la producción de fibras, tejidos vítreos y piezas complejas en 3D. Trevelin relata que se hicieron 17 intentos hasta obtener la fórmula ideal, la del F18. “Logramos obtener un compuesto estable y altamente bioactivo, además de bactericida. Desde el inicio de las pruebas preclínicas, en 2011, el F18 se ha mostrado prometedor en la regeneración de tejidos”, dice Trevelin.

Aprovechando las propiedades bactericidas del F18, Trevelin, de Vetra, pretende utilizarlo como injerto óseo en pacientes con osteomielitis, una infec-

ción ósea causada por microorganismos patógenos. Y ya ha iniciado investigaciones en este sentido, con financiación del Pipe. La realización de los ensayos clínicos ahora está sujeta a inversiones en la infraestructura de la *startup*, que la investigadora espera poder realizar con la ayuda del Pipe Invest, una modalidad de apoyo a *startups* y pequeñas y medianas empresas.

En la Universidad Federal del ABC (UFABC), en Santo André (São Paulo), un grupo de investigación encabezado por la ingeniera de materiales Juliana Marchi también está desarrollando un compuesto vítreo para combatir el cáncer óseo mediante hipertermia. Además de nanopartículas magnéticas para calentar la región afectada, el material compuesto posee otros dos agentes terapéuticos: el elemento químico holmio (Ho) para la aplicación de braquiterapia, un tipo de radioterapia interna para destruir el tumor, y ácido zoledrónico, un fármaco utilizado para tratar las metástasis óseas.

Según Marchi, este enfoque multidisciplinario permitió el desarrollo de una nueva metodología, descrita en un artículo publicado en 2022 en la revista *Biomaterials Advances*, con la cual se obtuvo un vidrio con alta bioactividad y magnetización. Una ventaja de este material reside en la posibilidad de dosificar la tasa de entrega de agentes terapéuticos asociados al compuesto. “Podemos modular la dosis de braquiterapia al momento de la implantación de los vidrios bioactivos que poseen la propiedad radioactiva del holmio incorporado”, explica. El proyecto, financiado por la FAPESP, se encuentra en la fase de pruebas *in vitro*. ■

Proyectos

1. Desarrollo y caracterización de tejidos vítreos flexibles altamente bioactivos (n° 11/22937-9); **Modalidad** Beca doctoral; **Investigador responsable** Edgar Dutra Zanotto (UFSCar); **Beneficiaria** Marina Trevelin Souza; **Inversión** R\$ 168.950,29.
2. Desarrollo de una metodología para la producción de vidrios bioactivos en partículas de alta pureza a escala industrial (n° 15/17175-3); **Modalidad** Investigación Innovadora en Pequeñas Empresas (Pipe); **Investigadora responsable** Marina Trevelin Souza (Vetra); **Inversión** R\$ 600.150,8.

Artículo científico

SANTANA, G. L. *et al.* Smart bone graft composite for cancer therapy using magnetic hyperthermia. **Materials**. abr. 2022.

El resto de los proyectos y el artículo científico consultados para la elaboración de este reportaje figuran en una lista en la versión *online* de la revista.