

**Títol del Treball:**

**Estudi bibliogràfic de sistemes basats en nanopartícules de sílica  
per a la seva aplicació en teràpia fotodinàmica (PDT) contra el  
càncer**

---

Estudiant: Natàlia Isla Báez  
Correu electrònic: [nataliaisla99@gmail.com](mailto:nataliaisla99@gmail.com)  
Grau en: Química

Tutor: Montserrat Rodriguez Pizarro

Correu electrònic: [montse.rodriguez@udg.edu](mailto:montse.rodriguez@udg.edu)

Data de dipòsit de la memòria a través de la plataforma de TFG: 4 de juliol del 2023

## Índex

<b>Resum</b> .....	<b>i</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>ii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iii</b>
<b>Reflexions sobre ètica, sostenibilitat i perspectiva de gènere</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Introducció</b> .....	<b>1</b>
1.1 Quimioteràpia tradicional en el tractament del càncer .....	1
1.2 Vies de mort cel·lular: apoptosi i necrosi.....	2
1.3 Mecanismes d'acció dels complexos metàl·lics.....	3
1.4 Teràpia fotodinàmica (photodynamic therapy, PDT).....	4
1.5 Nanopartícules com a vehicles per a l'administració i transport dels agents anticancerígens.....	6
<b>2 Objectives</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Metodologia</b> .....	<b>9</b>
3.1 Cerca inicial d'informació: .....	9
3.2 Gestió dels articles trobats: .....	9
3.3 Anàlisi de la informació: .....	9
<b>4 Resultats i discussió</b> .....	<b>10</b>
4.1 Representativitat del conjunt de publicacions analitzades .....	10
4.1.1 Efecte de limitar el rang d'anys.....	10
4.1.2 Efecte de filtrar per nom de publicació .....	10
4.2 Distribució de resultats en funció dels diferents paràmetres .....	11
4.2.1 Característiques de les nanopartícules .....	11
4.2.2 Fotosensibilitzador.....	14
4.2.3 Aplicació dels sistemes descrits.....	16
4.3 Correlacions entre els paràmetres analitzats.....	18
<b>5 Conclusions</b> .....	<b>19</b>
<b>6 Bibliografia</b> .....	<b>20</b>

## Resum

La PDT és una tecnologia mèdica prometedora que utilitza fotosensibilitzadors i llum per tractar diverses malalties. A causa de les seves propietats fisicoquímiques úniques, les nanopartícules de sílice han demostrat que tenen una gran capacitat d'utilitzar-se de diferents maneres i poden adaptar-se a diferents aplicacions terapèutiques, ja que es poden dissenyar i funcionalitzar d'acord amb la necessitat específica de cada cas.

En aquest estudi s'han analitzat diversos articles científics rellevants al camp de la PDT i les nanopartícules de sílice aplicades al tractament del càncer. És va fer la cerca amb SciFinder i es van utilitzar diferents paràmetres com paraules clau.

En cada article, hi ha una sèrie de coses que s'han considerat. Això inclou el tipus de nanopartícules de sílice utilitzades, petites, meso o macroporoses, i la mida i la forma de les partícules (rodones, allargades, etc.). A més, es va avaluar si es podien recobrir amb substàncies com proteïnes o altres molècules o polímers per millorar la compatibilitat amb els sistemes biològics.

També s'ha avaluat la naturalesa del fotosensibilitzador (PS) utilitzat a les nanopartícules, que poden ser molècules orgàniques o complexos metàl·lics. A més, també es va considerar el tipus d'unió entre el fotosensibilitzador i les nanopartícules, ja sigui covalent o iònica. Altres factors importants considerats són el tipus de mecanisme després de l'activació (Tipus I o Tipus II) i l'aplicació (*in vivo* o bé només *in vitro*) i finalment s'ha considerat els tipus de càncer en que s'apliquen les nanopartícules.

Un cop recollida la informació s'ha descrit la freqüència amb què es troba cadascun dels paràmetres en el conjunt de publicacions, i s'han intentat trobar relacions entre els diferents paràmetres com per exemple si la majoria de les nanopartícules són d'un tipus o forma determinada, o bé hi ha una distribució repartida d'alguns dels paràmetres.

En les correlacions entre els paràmetres analitzats s'ha vist que respecte la longitud d'ona d'activació del PS, els compostos metàl·lics de ruteni, manganés i iridi s'activen de mitjana amb llum de major energia.

## Resumen

La PDT es una tecnología médica prometedora que utiliza fotosensibilizadores y luz para tratar diversas enfermedades. Debido a sus propiedades físico-químicas únicas, las nanopartículas de sílice han demostrado que tienen una gran capacidad de utilizarse de diferentes maneras y pueden adaptarse a diferentes aplicaciones terapéuticas, ya que se pueden diseñar y funcionalizar de acuerdo con la necesidad específica de cada caso.

En este estudio se han analizado varios artículos científicos relevantes en el campo de la PDT y las nanopartículas de sílice aplicadas al tratamiento del cáncer. Se hizo la búsqueda con SciFinder y se utilizaron diferentes parámetros como palabras clave.

En cada artículo, existen una serie de cosas que se han considerado. Esto incluye el tipo de nanopartículas de sílice utilizadas, pequeñas, meso o macroporosas, y el tamaño y forma de las partículas (redondas, alargadas, etc.). Además, se evaluó si podían recubrirse con sustancias como proteínas u otras moléculas o polímeros para mejorar la compatibilidad con los sistemas biológicos.

También se ha evaluado la naturaleza del fotosensibilizador (PS) utilizado en las nanopartículas, que pueden ser moléculas orgánicas o complejos metálicos. También se consideró el tipo de unión entre el fotosensibilizador y las nanopartículas, ya sea covalente o iónica. Otros factores importantes considerados son el tipo de mecanismo después de la activación (Tipo I o Tipo II) y la aplicación (in vivo o bien sólo in vitro) y finalmente se ha considerado los tipos de cáncer en que se aplican las nanopartículas.

Una vez recogida la información se ha descrito la frecuencia con la que se encuentra cada uno de los parámetros en el conjunto de publicaciones, y se han intentado encontrar relaciones entre los diferentes parámetros como por ejemplo si la mayoría de las nanopartículas son de un tipo o forma determinada, o bien existe una distribución repartida de alguno de los parámetros.

En las correlaciones entre los parámetros analizados se ha visto que respecto a la longitud de onda de activación del PS, los composotos metálicos de rutenio, manganeso e iridio se activan de media con luz de mayor energía.

## Abstract

PDT is a promising medical technology that uses photosensibilization and light to treat various diseases. Because of their unique physical and chemical properties, silica nanoparticles have shown that they have a great ability to utilize in different ways and can adapt to different therapeutic applications, as they can be designed and functionalized according to the specific need of each case.

This study has analyzed several scientific papers relevant to the field of PDT and silica nanoparticles applied to cancer treatment. This was done with SciFinder and different parameters were used as keywords.

In each article, there are a number of things that have been considered. This includes the type of silica nanoparticles used, small, meso or macroporous, and the size and shape of the particles (rods, elongates, etc.). In addition, it was evaluated whether they could be coated with substances such as proteins or other molecules or polymers to improve compatibility with biological systems.

The nature of the photosensitizer (PS) used in nanoparticles, which may be organic molecules or metal complexes, has also been evaluated. In addition, it was also considered the type of binding between the photosensitizer and nanoparticles, either covalent or ionic. Other important factors considered are the post-activation mechanism type (Type I or Type II) and the application (in vivo or only in vitro) and finally the cancer types in which nanoparticles are applied.

Once the information has been collected, the frequency with which each parameter is found in the set of publications has been described, and attempts have been made to find relationships between the different parameters such as whether most nanoparticles are of a particular type or form, or whether there is a distributed distribution of one of the parameters.

The correlations between the parameters analyzed have shown that with respect to the activation wavelength of the PS, the metallic combinations of ruthenium, manganese and iridium are activated on average with higher energy light.

## Reflexions sobre ètica, sostenibilitat i perspectiva de gènere

### **REFLEXIÓ SOBRE ÈTICA**

Un dels punts forts de la teràpia fotodinàmica és que té el potencial de revolucionar el tractament del càncer i altres malalties. Les nanopartícules de sílica poden millorar l'eficàcia de la teràpia fotodinàmica en millorar la selectivitat i l'eficiència de l'administració de fotosensibilitzadors.

Tot i això, també hi ha debilitats en què els investigadors o finançadors poden tenir conflictes d'interessos que podrien afectar els resultats o la presentació de les dades. Això podria comprometre la integritat científica de la investigació i debilitar la confiança en els resultats.

La competència pel finançament públic o privat i l'avenç a les carreres acadèmiques pot donar lloc a la falsificació de dades, el robatori d'idees, el plagi i la manipulació d'imatges.

### **REFLEXIÓ SOBRE SOSTENIBILITAT**

Les nanopartícules de sílice poden millorar l'eficiència d'administració dels fotosensibilitzadors, reduint així la dosi necessària per aconseguir l'efecte terapèutic desitjat. Això pot tenir un impacte positiu en la reducció de les deixalles tòxiques dels tractaments tradicionals més agressius.

També hi ha punts febles relacionats amb la sostenibilitat i desafiaments a considerar. En primer lloc, la gestió de residus és un aspecte clau, és important considerar la reutilització, el reciclatge i la reducció de deixalles durant el desenvolupament i l'aplicació d'aquests sistemes. A més, cal abordar les qüestions relacionades amb la toxicitat i la gestió adequada dels residus generats durant la síntesi i l'ús de les nanopartícules de sílice.

### **REFLEXIÓ SOBRE PERSPECTIVA DE GÈNERE**

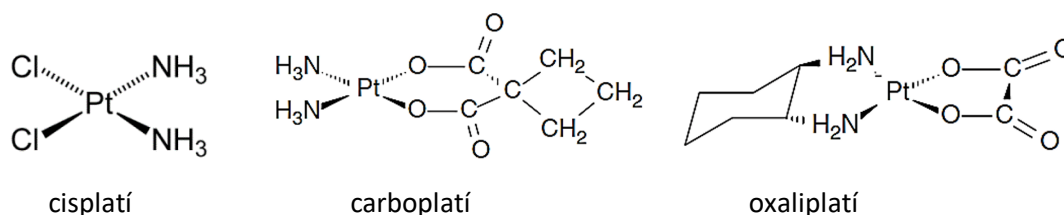
Cada cop es reconeix més la necessitat d'abordar la desigualtat de gènere i promoure la igualtat d'oportunitats a tots els camps, incloses la ciència i la investigació. Tot i això, les perspectives de gènere en aquest camp també tenen debilitats i desafiaments, és rellevant ser conscient de les microagressions i el masclisme que poden passar a la ciència. Aquests comportaments subtils i degradants poden fer malbé la confiança i l'avenç professional de les dones i les minories de gènere. Els estereotips de gènere poden tenir un impacte en la manera com es fa la investigació.

## 1 Introducció

### 1.1 Quimioteràpia tradicional en el tractament del càncer

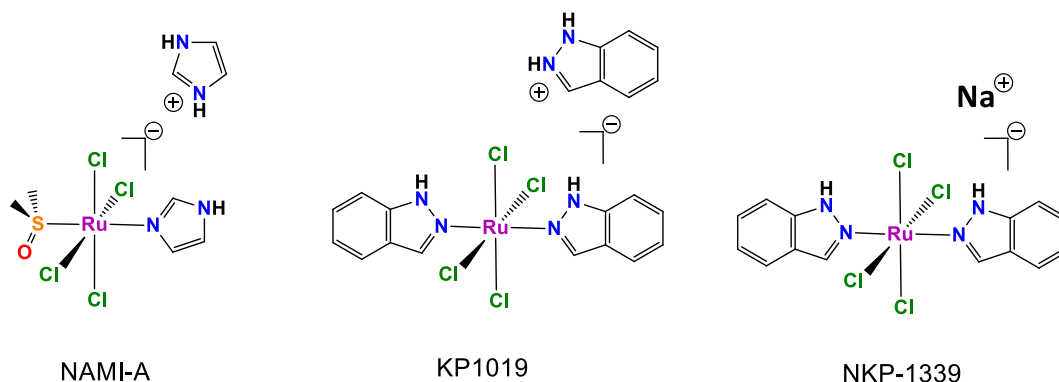
La quimioteràpia és una tècnica utilitzada en la lluita contra el càncer que ve des del començament del segle XX, quan es va descobrir que els agents químics podien tenir efectes antitumorals. Des de llavors, s'han desenvolupat nombrosos compostos, tant orgànics com inorgànics, per al seu ús a la quimioteràpia.

Entre els compostos inorgànics més rellevants hi ha el *cisplatí*, que va ser el primer agent quimioterapèutic aprovat per la FDA a la dècada de 1970 i que continua essent un dels tractaments més efectius per al càncer d'ovari, testicular, pulmó i bufeta. Tot i que el cisplatí és un tractament efectiu per a diversos tipus de càncer, la seva toxicitat i la farmacoresistència n'han limitat l'ús clínic generalitzat. Per tant, s'han desenvolupat fàrmacs basats en platí de segona i tercera generació, com ara el carboplatí i l'oxaliplatí, que són menys tòxics que el cisplatí (Figura 1).



**Figura 1.** Estructura d'alguns compostos anticancerígens de platí aprovats per al seu ús terapèutic.

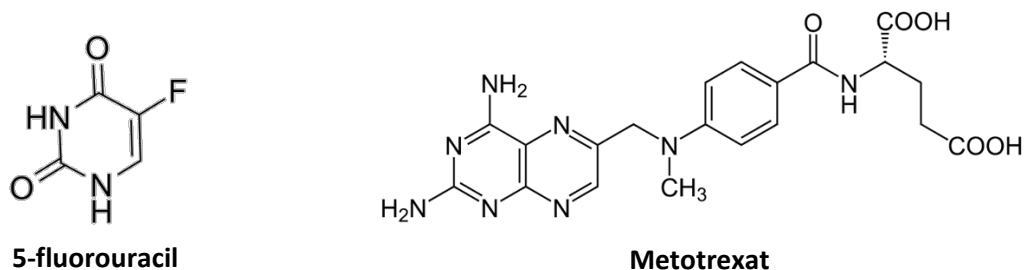
En els darrers anys, s'ha investigat també a nivell d'assajos clínics l'ús de compostos inorgànics d'altres metalls, com ara el molibdè, coure o ruteni, com a agents antitumorals.<sup>1</sup> Els compostos de ruteni presenten propietats que els podrien fer útils en aquest tipus de teràpies com per exemple l'accessibilitat a diversos estats d'oxidació estables (II, III i IV), o la seva similitud al ferro pel que fa a la capacitat d'enllaçar-se a biomolècules.<sup>2</sup> En assajos d'activitat, s'ha demostrat que els complexos de ruteni exhibeixen propietats diferents a nivell cel·lular en comparació amb els medicaments a base de platí, incloent-hi una acumulació més gran en cèl·lules malignes, major selectivitat cap a les cèl·lules canceroses, la capacitat de reducció en ambients de baixa oxigenació i una major eficàcia envers les metàstasis de cèl·lules tumorals. Actualment, tres complexos de Ru(III) (NAMI-A, KP1019 i NKP-1339, Figura 2), es troben en fase d'assajos clínics.



**Figura 2.** Estructura d'alguns compostos anticancerígens de ruteni en fase d'assajos clínics.

Encara que tenen similituds estructurals, difereixen dràsticament en les activitats antitumorals. NAMI-A pot inhibir la formació de metàstasi en models de tumors animals, però no mostra efectes citotòxics directes, mentre que KP1019 ha demostrat efectes antitumorals directes contra una àmplia varietat de xenoempelts tumorals, i NKP-1339 sembla induir el bloqueig de la síntesi d'ADN.<sup>3</sup> Tot i això, els mecanismes complets d'acció segueixen sense resoldre's.

Els compostos orgànics també han estat utilitzats a la quimioteràpia, com el metotrexat i el 5-fluorouracil (Figura 3), que són anàlegs de l'àcid fòlic i de la pirimidina, respectivament, i actuen inhibint la síntesi de nucleòtids necessaris per a la divisió cel·lular.



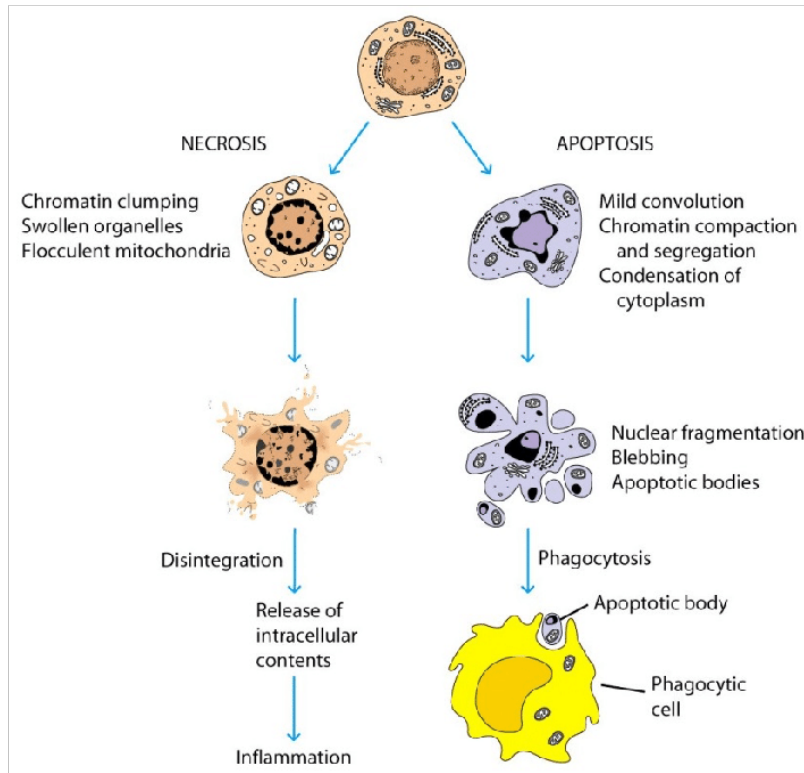
**Figura 3.** Estructures d'alguns agents anticancerígens de natura orgànica.

## 1.2 Vies de mort cel·lular: apoptosi i necrosi.

Existeixen diverses vies per al procés de mort cel·lular, tant natural com induït.<sup>4</sup> En el cas de les cèl·lules tumorals, les dues vies principals que es donen generalment sota l'efecte d'un agent anticancerígen es coneixen com a *apoptosi* i *necrosi* (Figura 4). L'apoptosi és el mecanisme principal pel qual les cèl·lules s'eliminen fisiològicament en els organismes metazous, és un procés de suïcidi cel·lular que és controlat per diverses senyals dins de la pròpia cèl·lula. Aquest procés s'utilitza sovint com a sinònim de "mort cel·lular programada", ja que és un mecanisme intrínsec a la cèl·lula que està regulat per diverses vies de senyalització cel·lular. Durant aquesta mort cel·lular programada, les cèl·lules són tallades de manera precisa per unes proteïnes anomenades caspases i després empaquetades en cossos apoptòtics com a mecanisme per evitar l'activació del sistema immunològic.

Per altra banda, la necrosi és el resultat final d'una disminució dràstica d'energia cel·lular que és necessària per a la supervivència i que arriba a un nivell incompatible amb la vida de la cèl·lula. Aquest tipus de mort cel·lular es caracteritza per la ruptura de la membrana plasmàtica i la inducció d'inflamació al voltant de la cèl·lula moribunda. Les cèl·lules que moren per necrosi mostren freqüentment canvis en la morfologia nuclear, però no es produeix la condensació de la cromatina ni la fragmentació de l'ADN en fragments de 200 pb (parell de bases) que és característica de la mort cel·lular apoptòtica.





**Figura 4.** Representació dels dos principals mecanismes de mort cel·lular (imatge extreta de la referència 5)

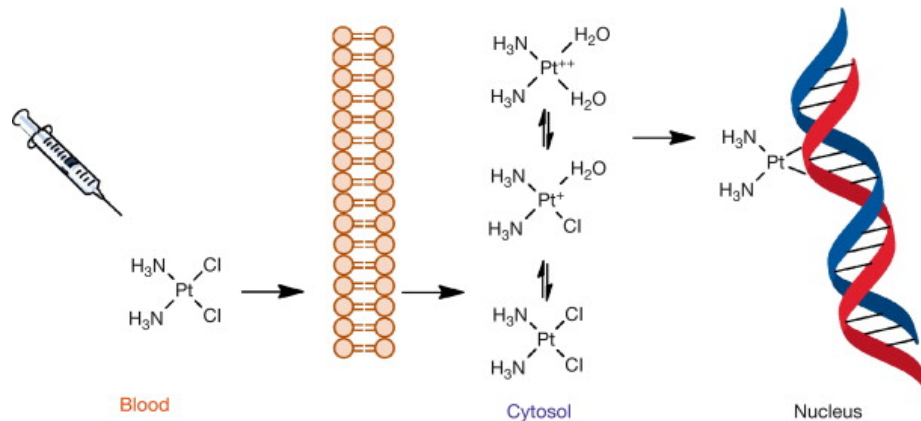
### 1.3 Mecanismes d'acció dels complexos metàl·lics

Els compostos basats en metalls de transició presenten una sèrie de propietats que es poden modular en funció del nombre de coordinació, estat d'oxidació i tipus de lligands enllaçats al centre metàl·lic, de forma que mostren una gran variabilitat de comportament.<sup>1</sup> Aquest fet, junt amb la complexitat dels sistemes biològics, fa difícil identificar de manera detallada els mecanismes pels quals els complexos metàl·lics són capaços d'inhibir el creixement de les cèl·lules tumorals en quimioteràpia tradicional. Tanmateix, hi ha alguns rols que s'han pogut identificar i que es poden agrupar de forma general en tipus de comportament com podrien ser els següents:<sup>2</sup>

- el complex metàl·lic s'enllaça a certes biomolècules (tant a partir d'interaccions covalents com no covalents), inhibint la seva funció
- el complex pateix processos redox, produint directament l'oxidació de les biomolècules
- el complex és capaç d'augmentar, a partir de processos redox, la concentració d'espècies reactives d'oxigen (ROS), que són generalment espècies de tipus radical com per exemple els radicals hidroxil ( $\text{HO}^\bullet$ ), hidroperoxil ( $\text{HOO}^\bullet$ ) o superòxid ( $\text{O}_2^{\bullet -}$ ), augmentant l'estrès oxidatiu i produint un dany cel·lular
- el metall fa el rol de transportador d'un determinat lligand, que seria l'espècie activa

El cisplatí és una molècula petita i simple composta per un àtom de platí lligat a dues molècules d'amoníac i dos clorurs; malgrat la seva mida, és un fàrmac molt potent. S'ha pogut demostrar que el seu mecanisme d'acció es basa en la seva interacció amb biomolècules, concretament amb les bases de l'ADN.<sup>6</sup>

En condicions de baixa concentració de clorur, tal com passa al citosol, el cisplatí passa per un procés d'hidròlisi, en el qual un o dos lligands clorur es substitueixen per molècules d'aigua. A través d'aquest procés, el cisplatí es torna altament reactiu i s'uneix fàcilment a les cadenes d'ADN dins del nucli cel·lular. Aquesta unió té lloc covalentment amb les bases puríniques, de forma selectiva amb els àtoms de nitrogen N7 de les bases guanina, que substitueixen els lligands aqua enllaçats al Pt. Es poden produir adductes intracatenaris o bé enllaços entre cadenes (ICL).



**Figura 5.** Mecanisme d'acció esquemàtic del cisplatí (imatge extreta de la referència 6)

Els adductes d'ADN induïts per cisplatí bloquegen la transcripció i la síntesi d'ADN. El cicle cel·lular s'atura, i les cèl·lules pateixen apoptosi.

Pel que fa als complexos de ruteni en fase d'assajos clínics, semblen mostrar diversos mecanismes entre els quals hi ha la formació d'enllaços (amb l'ADN i/o amb diferents proteïnes involucrades en el manteniment de les cèl·lules), i també mecanismes de tipus redox generant ROS.<sup>1</sup>

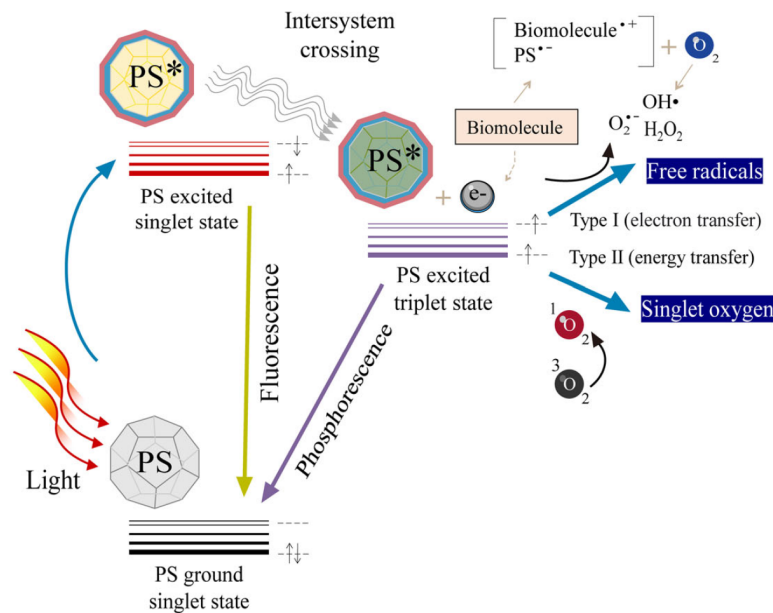
#### 1.4 Teràpia fotodinàmica (photodynamic therapy, PDT)

La teràpia fotodinàmica (PDT) implica l'ús d'un fotosensibilitzador (PS) que, quan s'exposa a llum d'una longitud d'ona específica, és capaç d'assolir un estat excitat energèticament que pot transferir energia a les molècules properes, o també pot transferir electrons, induint processos d'oxidació o reducció. La PDT aplicada al tractament del càncer consisteix en l'administració del fotosensibilitzador (de forma tòpica o intravenosa), de manera que s'acumuli de forma preferent en el teixit tumoral. Posteriorment s'exposa el teixit a una llum de longitud d'ona adequada per tal d'activar el PS.

Les diferents vies per al mecanisme de la PDT es detallen a la Figura 6. Com s'ha mencionat anteriorment, el procés comença amb l'excitació del fotosensibilitzador, i aquest estat excitat pot decaure a l'estat fonamental amb emissió de llum (fluorescència), o bé pot tenir lloc un canvi d'estat d'espín de singlet a triplet en l'estat excitat (creuament intersistema), des d'on pot retornar també a l'estat fonamental amb emissió de fosforescència. Aquestes vies de retorn a l'estat fonamental poden ser també de tipus no radiatiu (tèrmic) en els dos casos. Les vies de decaïment a l'estat fonamental no són útils per a la PDT, però un cop el fotosensibilitzador es troba en l'estat excitat triplet, poden donar-se altres mecanismes que porten a la destrucció de les cèl·lules tumorals:

- Pot prendre o alliberar electrons i fer reaccions redox amb les pròpies biomolècules, o bé amb l'oxigen ( $O_2$ ), per donar lloc a formes reduïdes com l'anió superoxo ( $O_2^-$ ) o altres espècies reactives d'oxigen (ROS). Aquest mecanisme es denota com a "Type I"
- Pot transmetre l'energia a l'oxigen ( $O_2$ ) i portar-lo a la forma energèticament excitada oxigen singlet ( $^1O_2$ ), que també es considera una forma de ROS i és molt més oxidant que l'estat

fonamental triplet. L'oxigen singlet és capaç d'atacar les biomolècules, i aquest mecanisme es coneix com a "Type II".



**Figura 6.** Mecanismes seguits per un fotosensibilitzador en teràpia fotodinàmica (imatge adaptada de la referència 7)

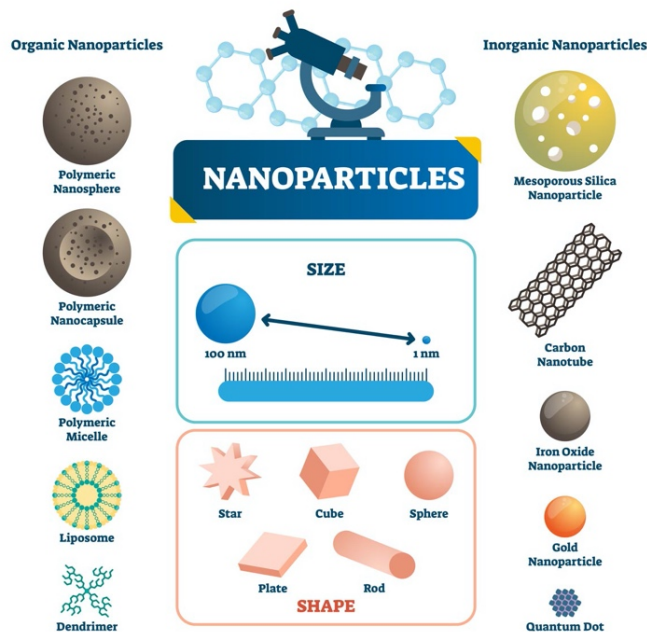
La PDT té diversos avantatges respecte als enfocaments convencionals del tractament del càncer, ja que no té efectes secundaris a llarg termini si s'utilitza correctament i és menys invasiva que els procediments quirúrgics, ja que es pot realitzar de manera ambulatoria. A més, no només destrueix les cèl·lules tumorals sinó que també pot afectar la major vascularització associada generalment a la presència d'un tumor, la qual cosa contribueix de manera significativa a la seva eliminació.<sup>8</sup> D'altra banda, sol ser menys costosa que altres modalitats terapèutiques en el tractament del càncer.

Com en totes les altres formes de teràpia, la teràpia fotodinàmica també té algunes limitacions. Un dels principals desafiaments és que l'efecte fotodinàmic només es produeix en el lloc irradiat, fet que dificulta el tractament de les metàstasis disseminades amb la tecnologia actual. A més, és crucial que els teixits estiguin ben oxigenats perquè es produeixi l'efecte fotodinàmic, per la qual cosa els tumors envoltats de teixit necròtic o masses tumorals denses, on sovint hi ha una disminució de la quantitat d'oxigen (hipòxia), poden provocar una PDT ineficaç.<sup>9</sup> Finalment, els tumors profunds són difícils de tractar a causa de la baixa penetració de la llum visible en el teixit, que és pitjor com més baixa és la longitud d'ona de la radiació. Així, els fotosensibilitzadors que requereixen de fonts de llum més energètiques (rang de longituds d'ona en la zona del blau) són menys efectius.

La producció de ROS és el que fa que la teràpia fotodinàmica (PDT) sigui efectiva en el tractament del càncer. No obstant això, les ROS també poden ser tòxiques per les cèl·lules sanes del cos, i per tant, s'han desenvolupat diferents estratègies per aconseguir una major selectivitat i eficàcia terapèutica, per exemple per aconseguir que el fotosensibilitzador s'acumuli preferentment al teixit tumoral si el tractament s'administra de forma intravenosa, o per a minimitzar les vies de desactivació/eliminació del compost abans que arribi al tumor. Una d'aquestes estratègies és l'ús de nanopartícules com a vectors per transportar fotosensibilitzadors directament a les cèl·lules canceroses.

## 1.5 Nanopartícules com a vehicles per a l'administració i transport dels agents anticancerígens

Les nanopartícules (NP) són partícules amb una dimensió entre 1 i 100 nm, que presenten propietats úniques que normalment no es troben en mostres del mateix component que tinguin una altra morfologia. Poden preparar-se en diferents formes (esfera, vareta, cub, placa...) i es classifiquen en dos tipus principals: orgàniques i inorgàniques (Figura 7). Per una banda, les nanopartícules orgàniques estan formades per polímers tant de tipus natural (albúmina, lípids, cel·lulosa, etc.) com sintètic (poliglicols, poliacrilatats...).<sup>10</sup> D'altra banda, en el grup de les nanopartícules inorgàniques trobem components basats en metalls, òxids de diferents elements incloent nanopartícules magnètiques, o nanotubs de carboni (aquests darrers, malgrat que contenen només carboni, són considerats materials de tipus inorgànic<sup>a</sup>).



**Figura 7.** Possibles formes, mides i materials de les nanopartícules.

La utilització de la nanotecnologia en el diagnòstic, el tractament i la gestió del càncer ha donat lloc a una nova era i, des de 1990, s'aproven cada any dues o tres noves teràpies basades en nanosistemes per al seu ús clínic.<sup>11</sup> Cada tipus de nanopartícula té propietats úniques que les fan aptes per a diferents aplicacions i el disseny de NPs es troba amb desafiaments que es poden dividir en categories biològiques, tecnològiques i de disseny d'estudis. Les nanopartícules es poden utilitzar per a aplicacions com el creixement de teixits, l'administració de fàrmacs (transportats a les pròpies nanopartícules) o la bioimatge,<sup>10</sup> i els principals reptes inclouen l'adaptació a les vies d'administració, la moderació de la biodistribució, la capacitat de les NP per travessar les barreres biològiques, la seva degradació i la toxicitat.<sup>12</sup>

Les propietats fisicoquímiques de les nanopartícules, com per exemple la seva forma, mida o les propietats químiques de la seva superfície, són factors clau a tenir en compte en el seu disseny, segons l'objectiu específic que es vol assolir.

<sup>a</sup> veure projecte 'Nomenclature and Associated Terminology for Inorganic Nanoscale Particles', <https://iupac.org/project/2019-016-3-800/>

En el cas concret de l'administració de fàrmacs anticancerígens, el fet de poder dirigir les nanopartícules que contenen el fàrmac cap a una part determinada del teixit permet administrar-ne una dosi regulada, de forma que s'evita la dispersió que implica la quimioteràpia convencional i se'n millora l'eficàcia reduint els efectes secundaris. A més, fan possible establir un fàrmac hidrofòbic en el medi biològic aquós, i el poden protegir de la desactivació o la degradació enzimàtica per part dels components del plasma.<sup>13</sup>

Entre les diferents NPs, les nanopartícules de sílica mesoporoses (MSNs) es troben entre les més eficients per a aplicacions biomèdiques, gràcies a la seva versatilitat.<sup>14</sup> En primer lloc, els mètodes de síntesi de MSNs es troben àmpliament desenvolupats i permeten un ajust precís de la mida, la morfologia i l'estructura porosa, a més de poder modular a demanda l'àrea de la superfície i les seves propietats químiques. Per altra banda, l'elevat volum dels seus porus els dona una gran capacitat per a emmagatzemar el compost actiu, a més de poder controlar-ne la mida per tal d'adaptar-la a la de la molècula que es vol incorporar. A més, tenen un gran nombre de grups silanol (-Si-OH) a la superfície, fet que permet funcionalitzar-les amb components que puguin servir per a fer-ne el seguiment amb tècniques d'imatge (com per exemple microscòpia de fluorescència), o també per a evitar o permetre la sortida del fàrmac de dins dels porus, en funció de les condicions de l'entorn.<sup>15</sup> Finalment, diversos estudis han mostrat una excel·lent biocompatibilitat i degradabilitat *in vivo* de les nanopartícules basades en sílica,<sup>16</sup> que és imprescindible per a aplicacions clíniques.

La combinació de la teràpia fotodinàmica (PDT) amb l'ús de nanopartícules com a plataformes de transport posa en comú els avantatges de totes dues estratègies i, en aquest cas, la matriu de sílica és especialment convenient gràcies a la seva transparència òptica, que permet el pas de llum per tal d'activar el fotosensibilitzador. Existeixen exemples de MSNs amb activitat PDT antitumoral<sup>13</sup> que contenen diversos tipus de fotosensibilitzador com porfirines, compostos de tipus xantè (com la *Rosa de Bengala*), derivats de BODIPY (*Borondipyromethene*) o altres com el verd d'indocianina, la curcumina o complexos polipiridílics de ruteni com  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  (a on bpy és la 2,2'-bipiridina). Alguns sistemes PDT-MSNs més avançats combinen la pròpia PDT amb altres funcionalitats en les mateixes nanopartícules, basant-se en estructures de tipus *core-shell* que contenen diferents components al nucli i a la part més superficial de la nanopartícula.<sup>17</sup>

## 2 Objectives

The aim is to analyze the most recent literature dealing with anticancer treatments based on the application of light (photodynamic therapy). This encompasses a large number of compounds and types of cancer, and we will limit it only to those that use silica nanoparticles as a "vehicle" (support) to get the active compounds to the tumor. We will only analyze publications since 2018, and that are from journals rather in the chemical or biological chemistry fields, that are not very specialized in medicine. The idea is to know what type of compounds are studied together with silica nanoparticles, if the search is very broad we will restrict it even more so that we would limit it to compounds that are only based on metal complexes.

Once the results are gathered, another goal is to carry out semi-quantitative analyses of the results concerning 1) the type and morphologies of the nanoparticles supports, 2) the nature, activation wavelength and activity of photosensitizers and 3) the application of the nanosystems described. Finally, the occurrence of mutual correlations between the analyzed parameters will be investigated.

### 3 Metodologia

Per al desenvolupament del treball es va escollir la base de dades "SciFinder" ja que disposa d'un ventall molt ampli de filtres i permet fer una cerca més acurada. La metodologia utilitzada ha estat la que es detalla tot seguit.

#### 3.1 Cerca inicial d'informació:

Per començar es va fer una cerca ràpida a les bases de dades "SciFinder" i "Google Scholar" utilitzant aquestes paraules clau: "photodynamic therapy", "silica nanoparticles" i "cancer".

Es van trobar més resultats al SciFinder, per tant es va decidir utilitzar només aquest com a base de dades.

Sobre el resultat de la cerca, s'apliquen els següents filtres:

- període de temps: es consideren els articles publicats des del 2018 fins a l'actualitat
- nom de publicació: es seleccionen els articles publicats en alguna de les revistes de primer quartil de les set categories següents (en total, 305 possibles títols):
  - Multidisciplinary Sciences
  - Materials Science
  - Biomaterials
  - Oncology
  - Biochemistry & Molecular Biology
  - Chemistry, Multidisciplinary
  - Chemistry, Inorganic & Nuclear
  - Materials Science, Multidisciplinary

#### 3.2 Gestió dels articles trobats:

Un cop aplicats els filtres anteriors, es procedeix a buscar la versió completa de cada article i se li assigna un codi d'identificació. La gestió del conjunt de referències es porta a terme a través de la base de dades Zotero. Un cop identificat cada article, es procedeix a extreure i guardar en una base de dades (en format MSEXcel) la informació disponible sobre els següents aspectes: *tipus de nanopartícula, diàmetre, forma, recobriment superficial, natura del fotosensibilitzador (PS), tipus de lligam entre el PS i les nanopartícules, longitud d'ona en la que s'activa el PS, tipus de mecanisme que segueixen un cop activades, teràpies aplicades simultàniament, tractament (in vitro/in vivo) amb els materials i tipus de càncer al que s'apliquen.*

#### 3.3 Anàlisi de la informació:

Els continguts trobats sobre els punts anteriors es classifica i s'estructura en tres àmbits principals:

- característiques de les nanopartícules (*tipus, diàmetre, forma i recobriment*)
- natura i activitat del fotosensibilitzador (*tipus, lligam amb les NPs, longitud d'ona, mecanisme*)
- aplicació dels sistemes (*estudis in vitro/in vivo, teràpies simultànies*)

Finalment, es descriuen de manera semiquantitativa la freqüència amb la que es troben els diferents aspectes analitzats i s'intenten trobar correlacions entre alguns dels paràmetres.

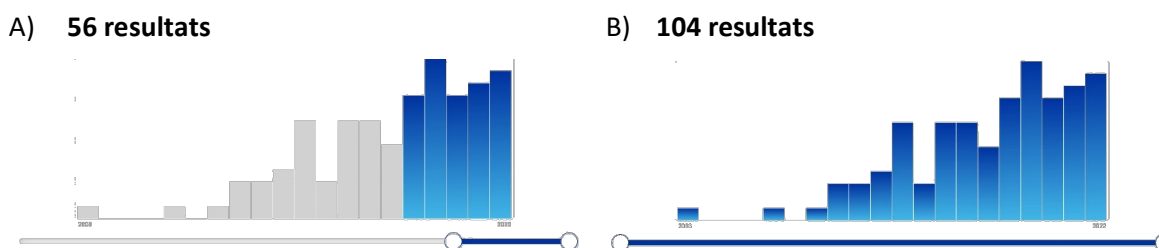
## 4 Resultats i discussió

### 4.1 Representativitat del conjunt de publicacions analitzades

L'anàlisi de publicacions seguint el procediment descrit a la Metodologia va donar com a resultat 56 publicacions, que corresponen a les referències 18-73 i a les quals es va assignar un codi identificatiu, des del 01 (referència 18) fins el 56 (ref. 73). En primer lloc s'ha volgut confirmar que aquest conjunt de publicacions, que està subjecte als filtres de cerca aplicats, és prou representatiu del total. Per a fer-ho, s'han comparat els resultats obtinguts a SciFinder amb els que s'obtenen sense l'aplicació d'alguns d'aquests filtres de cerca.

#### 4.1.1 Efecte de limitar el rang d'anys

L'anàlisi objectiu del treball s'ha realitzat seleccionant un conjunt de publicacions des de l'any 2018. A la Figura 8 s'observen els gràfics extrets de la base de dades SciFinder per a les revistes seleccionades, amb les paraules clau "photodynamic therapy", "silica nanoparticles" i "cancer", en el rang d'anys des de 2018 o bé en tot el període (a partir del 2003, any de la primera publicació trobada amb aquestes paraules clau):



**Figura 8.** Nombre de resultats obtinguts en les revistes seleccionades, a partir de les paraules clau, per a **A)** el rang d'anys entre 2018 i 2023; **B)** qualsevol any de publicació. Les barres verticals representen el nombre de publicacions per a cada any del període analitzat, i el recompte de resultats correspon a les barres representades en color blau.

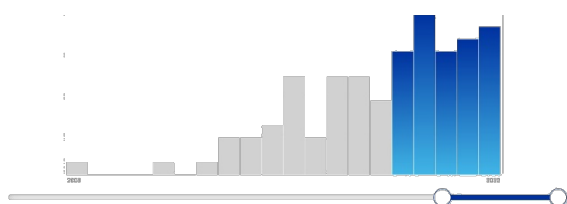
Com es pot veure a la Figura 8, el nombre de publicacions per any en general augmenta com més a prop del present i, en el rang de cinc anys seleccionat, es troben prop del 54% de les publicacions (56 sobre un total de 104). Es pot considerar doncs que el rang temporal escollit per a l'anàlisi és prou representatiu.

#### 4.1.2 Efecte de filtrar per nom de publicació

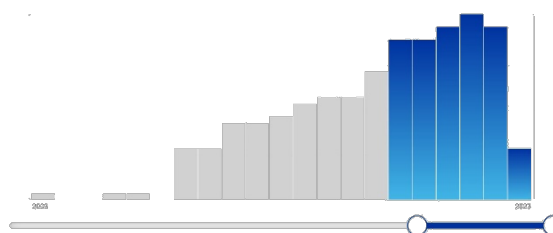
L'anàlisi de publicacions s'ha realitzat seleccionant un conjunt de revistes de primer quartil (Q1) que pertanyen a determinats àmbits de química i/o química biològica. Si l'anàlisi es realitza sense filtrar per nom de revista, prenent el rang d'anys escollit (des de 2018), la diferència de resultats es pot veure a la **Figura 9**:



A) **56 resultats**



B) **136 resultats**

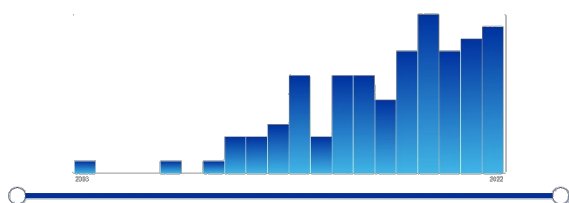


**Figura 9.** Nombre de resultats obtinguts a partir de les paraules clau en el rang d'anys des de 2018 per a A) les revistes seleccionades de primer quartil; B) totes les revistes. Les barres verticals representen les publicacions per a cada any del període analitzat, i el recompte de resultats correspon a les barres representades en color blau.

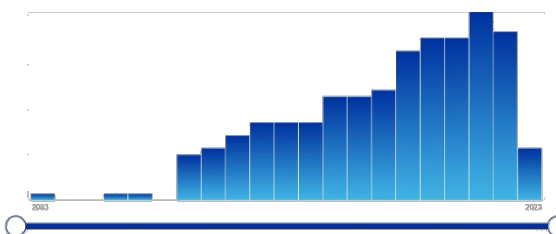
Com es pot observar, els resultats que s'han utilitzat per a l'anàlisi (Figura 9A ) són el 41% del total, percentatge que es considera suficientment alt. D'altra banda, els estudis publicats a revistes de primer quartil són sovint més rellevants que la mitjana, o bé es tracta d'estudis més amplis i més ben argumentats, per tant serien en principi els més interessants.

El percentatge de publicacions en revistes de primer quartil respecte el total en tot el rang d'anys (Figura 10) manté aproximadament el mateix percentatge: 42% de revistes de primer quartil que contenen articles amb les paraules clau de l'estudi.

A) **104 resultats**



B) **249 resultats**



**Figura 10.** Nombre de resultats obtinguts a partir de les paraules clau en tot el rang d'anys per a A) les revistes de primer quartil seleccionades; B) totes les revistes. Les barres verticals representen les publicacions per a cada any del període analitzat.

## 4.2 Distribució de resultats en funció dels diferents paràmetres

Per tal de fer l'anàlisi dels resultats, s'ha aplicat un darrer filtre que ha consistit en descartar deu articles de revisió (articles amb codi 12<sup>29</sup>, 13<sup>30</sup>, 18<sup>35</sup>, 22<sup>39</sup>, 26<sup>43</sup>, 28<sup>45</sup>, 34<sup>51</sup>, 37<sup>54</sup>, 39<sup>56</sup> i 56<sup>73</sup>) dels 56 trobats inicialment, ja que molt probablement aquests articles contenen alguns dels sistemes descrits en la resta de publicacions i també d'altres que són anteriors a 2018. Queden doncs 46 publicacions, de les que s'ha extret la informació disponible sobre els aspectes descrits a la Metodologia.

A continuació es descriuen els resultats de l'anàlisi separant la informació de les publicacions en tres blocs principals:

- característiques de les nanopartícules
- tipus de fotosensibilitzador i mecanisme/teràpia aplicada
- aplicació dels sistemes en teràpia

### 4.2.1 Característiques de les nanopartícules

La Taula 1 recull les dades trobades sobre les característiques de les nanopartícules (tipus, diàmetre i forma), així com la informació que es proporciona sobre el recobriment de la superfície

(funcionalització), en cas que s'hagi dut a terme. En el cas dels recobriments, a la taula s'han omès els que tenen com a funció fixar a la nanopartícula algun component (com el fotosensibilitzador, o també algun medicament anticancerígen), que es comentaran en l'apartat següent.

**Taula 1.** Característiques morfològiques i recobriment superficial de les nanopartícules descrites

Codi	Tipus <sup>(a)</sup>	Forma <sup>(b)</sup>	Mida (nm)	Recobriment <sup>(c)</sup>	Codi	Tipus <sup>(a)</sup>	Forma <sup>(b)</sup>	Mida (nm)	Recobriment <sup>(c)</sup>	Codi	Tipus <sup>(a)</sup>	Forma <sup>(b)</sup>	Mida (nm)	Recobriment <sup>(c)</sup>
01 <sup>18</sup>	M	E	80	PEG	20 <sup>37</sup>	C-S	E	130	PEG	41 <sup>58</sup>	C-S	E	200	-
02 <sup>19</sup>	M	E	100	-	21 <sup>38</sup>	M	E	100	PEG	42 <sup>59</sup>	HM	E	47	-
03 <sup>20</sup>	M <sub>mag</sub>	-	100	MEM	23 <sup>40</sup>	M	EL	100	MEM	43 <sup>60</sup>	M	E	98	BSA
04 <sup>21</sup>	M	E+V	117(E) 175(V)	-	24 <sup>41</sup>	M	EL	170	TAP	44 <sup>61</sup>	M	E	130	PEG
05 <sup>22</sup>	M	E	73	PEG	25 <sup>42</sup>	M	E	250	DIR	45 <sup>62</sup>	M	E	300	TAP
06 <sup>23</sup>	M	-	-	-	27 <sup>44</sup>	C-S <sub>mag</sub>	E	150	-	46 <sup>63</sup>	M	E	60	PEG
07 <sup>24</sup>	HM	E	165	MEM	29 <sup>46</sup>	C-S	E	86	-	47 <sup>64</sup>	C-S	E	68	-
08 <sup>25</sup>	M	E	100	-	30 <sup>47</sup>	M	E	120	DIR	48 <sup>65</sup>	M	E	150	DIR
09 <sup>26</sup>	HM	E	100	DIR	31 <sup>48</sup>	M	E	150	-	49 <sup>66</sup>	OPM	-	100	-
10 <sup>27</sup>	S	E	80	DIR	32 <sup>49</sup>	HM	E	200	PEI	50 <sup>67</sup>	M	V	190x95	-
11 <sup>28</sup>	M	E	30	DIR	33 <sup>50</sup>	HM	E	40	PEG	51 <sup>68</sup>	M	E	100	-
14 <sup>31</sup>	M	-	50	TAP	35 <sup>52</sup>	C-S	E	70	PEG	52 <sup>69</sup>	M	E	174	PEG
15 <sup>32</sup>	OPM	-	210	DIR	36 <sup>53</sup>	M	E	145	-	53 <sup>70</sup>	M	E	130	DIR
16 <sup>33</sup>	M	E	50	DIR	38 <sup>55</sup>	C-S	E	142	-	54 <sup>71</sup>	M	E	50	BSA+DIR
17 <sup>34</sup>	C-S	EL	160	TAP+DIR	40 <sup>57</sup>	C-S <sub>mag</sub>	E	175	PEI	55 <sup>72</sup>	M	E	234	PEG
19 <sup>36</sup>	M	E	155	MEM										

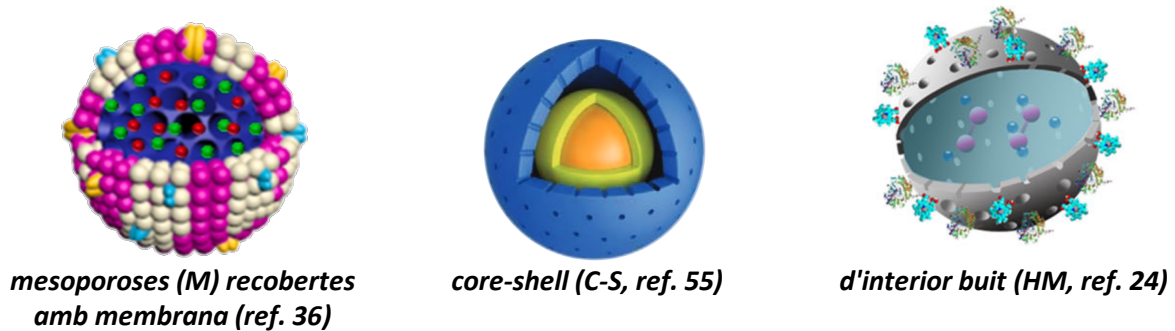
**(a)** M = mesoporoses; HM = mesoporoses buides (*hollow*); S = sòlides (no poroses); OPM = organosilícies periòdiques mesoporoses; C-S = *core-shell* (amb nucli i escorça diferenciats); mag = magnètiques.

**(b)** E = esfèriques; V = vareta; EL = el·lipsoidals

**(c)** PEG = polietilenglicol; MEM = membrana cel·lular; DIR = compost que dirigeix al tumor; TAP = compost que bloqueja els porus; PEI = polietilenimina; BSA = albúmina de sèrum boví

Els tipus principals de nanopartícules descrites es troben representats gràficament a la Figura 11. Els resultats obtinguts mostren que la majoria de les nanopartícules tenen una estructura mesoporosa i esfèrica, ja que aquestes propietats ofereixen importants avantatges. Per una banda, les nanopartícules mesoporoses es caracteritzen per tenir una estructura porosa amb porus d'un diàmetre específic a nanoescala que permeten l'accés de diferents substàncies per tot l'interior de la nanopartícula. Per altra banda, les estructures esfèriques proporcionen un alt nivell d'espai en termes de volum, la qual cosa és útil per a emmagatzemar una quantitat elevada de compost actiu. Les nanopartícules esfèriques exhibeixen una distribució uniforme de càrrega i energia, cosa que contribueix a l'estabilitat col·loidal. A més, la forma esfèrica controla l'activitat de la superfície de la nanopartícula, ja que els grups funcionals tenen més espai per treballar plegats i interactuar amb altres molècules o materials. Tanmateix, les nanopartícules en forma de vareta tenen més superfície en

relació al seu volum, i això pot afavorir l'eficiència dels fotosensibilitzadors que es troben envoltant les NPs, ja que proporcionalment rebrien més quantitat de llum.



**Figura 11.** Representació gràfica de tres dels tipus principals de nanopartícules descrites.

Altres tipus de nanopartícules que es troben, tot i que menys freqüents, són les *core-shell* (C-S, que tenen una composició o bé una porositat diferent entre el nucli i l'escorça) i les nanopartícules que són buides al seu interior (HM) i que tenen una capacitat major per a emmagatzemar compostos d'interès. En dos dels treballs es descriuen NPs que es basen en la polimerització de compostos orgànics que contenen grups silanol (OPM) i, en aquests casos, la forma de la nanopartícula pot no ser regular, contràriament a les esfèriques. Finalment, en alguns casos s'incorpora un component magnètic que generalment és  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , i que pot ajudar a acumular-les als tumors a través d'inducció magnètica. El component magnètic pot trobar-se al nucli de NPs de tipus *core-shell*<sup>44,57</sup> o bé ser afegit posteriorment sobre la nanopartícula de sílica.<sup>20</sup>

Pel que fa a la mida, el radi mitjà de les nanopartícules es troba al voltant de 125-130 nm. Existeixen només alguns exemples de mida major a 200 nm, ja que un radi elevat dificulta el seu transport pel corrent sanguini per sedimentació. Per altra banda, un diàmetre massa petit fa que siguin fàcils d'eliminar del cos fins i tot abans d'arribar al tumor.

En la funcionalització superficial de les nanopartícules s'han utilitzat grups funcionals i recobriments amb diferents objectius. Per una banda, l'ancorament de polietilenglicol (PEG), polietilenimina (PEI), albúmina de sèrum boví (BSA) o el recobriment amb membranes de diferents tipus de cèl·lules (MEM, com per exemple membranes de glòbuls vermells,<sup>20</sup> de plaquetes<sup>36,40</sup> o de les pròpies cèl·lules canceroses<sup>24</sup>) serveixen per millorar-ne la solubilitat en aigua, l'estabilitat col·loïdal i la compatibilitat amb els sistemes vius, prevenint les respostes immunitàries a les nanopartícules. Per altra banda, alguns sistemes (denotats com a dir DIR) incorporen grups per augmentar la seva selectivitat per a les cèl·lules canceroses o per alguns punts específics de les cèl·lules com les mitocondries. I existeixen també recobriments de les nanopartícules (TAP) que ajuden a retenir els compostos actius (fotosensibilitzador o medicament) dintre dels porus de la nanopartícula fins que arriben al tumor i, un cop allà, són capaços de respondre a canvis de pH o a la natura més aniònica d'algunes membranes tumorals i permetre la sortida de compostos.

Aquestes són només algunes de les diverses funcionalitzacions i recobriments que s'han utilitzat en les nanopartícules de sílica mesoporoses segons els resultats obtinguts i, a la Taula 1, es pot observar que la majoria de sistemes (31 dels 46 descrits) tenen algun tipus de funcionalització, i que els més comuns (18 entre aquests 31) són aquells que tenen com a objectiu millorar la compatibilitat amb el medi. És evident que hi ha una àmplia gamma de possibilitats per adaptar les nanopartícules a diferents aplicacions i requisits específics, i això fa més difícil el disseny de nanopartícules capaces de dirigir-se de forma preferent al tumor (només 11 referències a la Taula 1).

#### 4.2.2 Fotosensibilitzador

A la Taula 2 es mostren els diferents compostos utilitzats com a fotosensibilitzador, indicant el tipus d'unió amb les nanopartícules, la longitud d'ona d'irradiació i també si s'evidencia la formació d'oxigen singlet o altres ROS durant la seva activitat:

**Taula 2.** Tipus de fotosensibilitzador (PS), mode d'ancorament, longitud d'ona d'activació i mecanismes seguits per als sistemes analitzats.

Codi	PS <sup>(a)</sup>	Tipus unió <sup>(b)</sup>	$\lambda$ irradi.(nm)	Mecanisme <sup>(c)</sup>	Codi	PS <sup>(a)</sup>	Tipus unió <sup>(b)</sup>	$\lambda$ irradi.(nm)	Mecanisme <sup>(c)</sup>	Codi	PS <sup>(a)</sup>	Tipus unió <sup>(b)</sup>	$\lambda$ irradi.(nm)	Mecanisme <sup>(c)</sup>
01 <sup>18</sup>	Ce6	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	20 <sup>37</sup>	GQD	INT	-	altres	41 <sup>58</sup>	MB	INT	630	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
02 <sup>19</sup>	CM	COV	350	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	21 <sup>38</sup>	Ce6	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	42 <sup>59</sup>	GQD	A/E	785	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS
03 <sup>20</sup>	ORG	A/E	560	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	23 <sup>40</sup>	IR780	A/E	-	ROS	43 <sup>60</sup>	POR-M	A/E	vis	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
04 <sup>21</sup>	POR	COV	vis	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	24 <sup>41</sup>	POR-M	A/E	690	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	44 <sup>61</sup>	Ce6+ORG	COV	vis	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
05 <sup>22</sup>	MB	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	25 <sup>42</sup>	NP-M	INT	785	ROS	45 <sup>62</sup>	IR780	A/E	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS
06 <sup>23</sup>	POR	COV	693	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	27 <sup>44</sup>	MB	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	46 <sup>63</sup>	CM	A/E	730	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS
07 <sup>24</sup>	Ce6	COV	-	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	29 <sup>46</sup>	Ce6 + F	A/E	980	ROS	47 <sup>64</sup>	Ce6	A/E	655	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
08 <sup>25</sup>	POR-M	COV	680	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	30 <sup>47</sup>	F	INT	980	ROS	48 <sup>65</sup>	ICG	A/E	808	ROS
09 <sup>26</sup>	Ce6	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	31 <sup>48</sup>	NP-M	INT	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	49 <sup>66</sup>	POR	COV	532	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
10 <sup>27</sup>	POR	A/E	660	ROS	32 <sup>49</sup>	Ce6	A/E	655	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	50 <sup>67</sup>	POR-M	A/E	660/808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
11 <sup>28</sup>	Ce6	COV	655	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	33 <sup>50</sup>	ORG	A/E	671	altres	51 <sup>68</sup>	Ce6	A/E	660/808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
14 <sup>31</sup>	POR-M	A/E	660	ROS	35 <sup>52</sup>	ICG	A/E	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	52 <sup>69</sup>	ICG	COV	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
15 <sup>32</sup>	POR-M	INT	800	altres	36 <sup>53</sup>	ORG	A/E	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	53 <sup>70</sup>	POR	COV	650	-
16 <sup>33</sup>	Ce6	A/E	660	ROS	38 <sup>55</sup>	F	INT	980	ROS	54 <sup>71</sup>	CM	COV	532/808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
17 <sup>34</sup>	Ce6	A/E	660/808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> +ROS	40 <sup>57</sup>	MB	A/E	660	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	55 <sup>72</sup>	ICG	A/E	808	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
19 <sup>36</sup>	IR780	A/E	808	ROS										

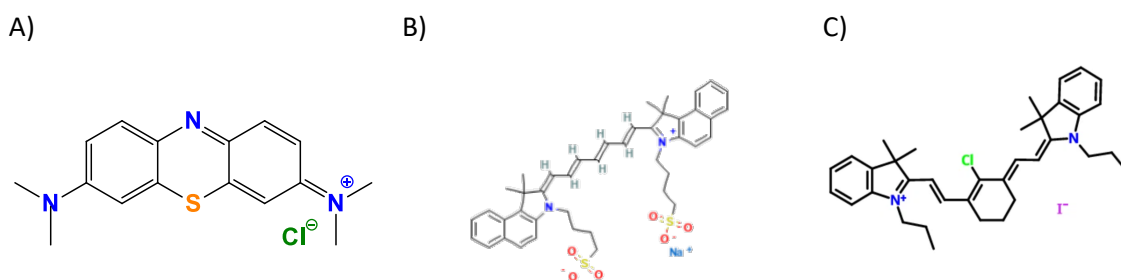
(a) Ce6 = clorina e6 (tipus porfirina); CM = complex metàl·lic; ORG = molècula orgànica no basada en porfirina; POR = estructura basada en porfirina; MB = blau de metilè; POR-M : estructura basada en porfirina amb un metall o semimetall; IR780 = colorant de tipus cianina; GQD = punts quàntics (*quantum dots*) de grafè; NP-M = nanopartícules de metalls o sals metàl·liques; F = compostos de metalls del bloc f; ICG = verd d'indocianina.

(b) A/E = interaccions electrostàtiques o bé per adsorció; COV = unió amb enllaç covalent; INT = el compost forma part de l'estructura de les nanopartícules

(c) ROS = espècies reactives d'oxigen (*reactive oxygen species*); altres = no es produeixen espècies oxidants

Es pot veure que es van utilitzar múltiples fotosensibilitzadors en les nanopartícules de sílice. En la gran majoria dels casos el fotosensibilitzador és de natura orgànica: únicament hi ha 6 de les 46 referències que utilitzin compostos purament inorgànics (en forma de sals metàl·liques o bé de nanopartícules: F, NP-M o GQD), i altres 9 treballs on es fan servir complexos amb petits lligands orgànics (CM, entre els quals hi ha un complex de ruteni<sup>19</sup>, un de manganès<sup>63</sup> i un d'iridi<sup>71</sup>) o porfirines (POR-M). Les estructures basades en porfirina, amb o sense metalls, són dominants (23 referències) i, entre elles, destaca la clorina e6 (Ce6) que es fa servir en 12 dels treballs. Altres fotosensibilitzadors menys comuns però utilitzats en diversos treballs són el verd d'indocianina (ICG) i el blau de metilè (MB), amb quatre cites cadascun, o també el colorant conegut com a IR780 que s'utilitza en tres

publicacions. Les estructures d'aquests tres fotosensibilitzadors orgànics es poden veure a la Figura 12:



**Figura 12.** Estructures de tres fotosensibilitzadors d'estructura orgànica no basada en anells de tipus porfirina: A), blau de metilè (MB); B), verd d'indocianina (ICG); C), IR780.

Aquesta diversitat de fotosensibilitzadors és important per explorar diferents mecanismes d'acció, selectivitat per a determinades cèl·lules o teixits i resposta a diferents longituds d'ona de llum per a l'activació fotodinàmica. A la taula es pot observar que, en la majoria dels casos, les longituds d'ona d'activació del PS es troben en el rang del visible o bé de l'infraroig proper. Les longituds d'ona més elevades són preferibles per tenir una major facilitat de penetració dins dels teixits, i poden arribar amb més intensitat a l'objectiu.

Els resultats mostren que, en la majoria dels casos, el mètode d'incorporació de fotosensibilitzadors a nanopartícules de sílice mesoporosa sol ser l'adsorció (A/E), que es basa en interaccions electrostàtiques o bé de tipus Van der Waals amb els canals de les nanopartícules i que s'utilitza en 28 dels 46 treballs. L'ancorament a través d'enllaços covalents, on es produeix una reacció química entre els grups funcionals del fotosensibilitzador i la superfície de les nanopartícules, es porta a terme només en una tercera part dels treballs (11). Aquestes reaccions covalents serveixen per assegurar una associació estable i duradora entre el fotosensibilitzador i les nanopartícules, evitant la seva desorció o pèrdua durant l'ús o l'administració, però és necessari que els PS tinguin a la seva estructura grups funcionals capaços de formar fàcilment enllaços amb els silanols (Si-OH) de la superfície, o bé amb amines que s'hagin incorporat prèviament a les nanopartícules. Això limita els sistemes a PSs que continguin aquests grups funcionals adients, o bé que es puguin arribar a modificar químicament amb aquest objectiu (per exemple incorporant-hi substituents amb grups silanol que co-polimeritzen amb la sílica de les NPs), fet que en dificulta el disseny global.

En altres set treballs, el fotosensibilitzador es troba dintre de la pròpia estructura de les nanopartícules (INT), i s'hi incorpora generalment durant la síntesi d'aquestes.

Finalment, pel que fa als mecanismes descrits, en la majoria dels casos no es mencionen de forma explícita els mecanismes de Tipus I o Tipus II, sinó que s'avalua la generació d'espècies reactives d'oxigen (ROS) i d'oxigen singlet, que en la majoria dels casos es considera una de les ROS. L'oxigen singlet és una espècie altament reactiva que provoca danys cel·lulars selectius quan l'oxigen en el seu estat fonamental s'activa en presència de fotosensibilitzadors per exposició a la llum adequada i és la base de distorsions en l'estructura i el metabolisme de les cèl·lules, portant a l'apoptosi.

S'ha trobat un dels treballs (codi 20<sup>37</sup>) en el que es descriu un sistema preparat per a ésser aplicat en PDT, però fins el moment s'ha avaluat només la capacitat de les nanopartícules per a alliberar un medicament anticancerígen a l'interior de les cèl·lules, sense activació amb llum. També hi ha altres dos treballs (de codis 15<sup>32</sup> i 33<sup>50</sup>) a on hi ha un objectiu diferent a la generació de ROS, que es comentaran a l'apartat següent.

### 4.2.3 Aplicació dels sistemes descrits

Per tal d'avaluar l'activitat antitumoral de les nanopartícules, s'han dut a terme tests en diverses línies cel·lulars i, en nombrosos casos, també *in vivo*. És interessant notar que, en alguns casos, s'han explorat combinacions de diferents enfocaments terapèutics per millorar els beneficis, de forma que el disseny dels sistemes permet que siguin actius en PDT però també en altres teràpies simultàniament. Aquesta informació es recull a la Taula 3:

**Taula 3.** Aplicació en teràpia antitumoral dels sistemes basats en nanopartícules: tests *in vivo*, tipus de línies cel·lulars avaluades i utilitat de les nanopartícules en altres tipus de teràpies simultànies a PDT.

Codi	Tests <i>in vivo</i> <sup>(a)</sup>	Línies cel·lulars <sup>(b)</sup>	co-teràpies <sup>(c)</sup>	Codi	Tests <i>in vivo</i> <sup>(a)</sup>	Línies cel·lulars <sup>(b)</sup>	co-teràpies <sup>(c)</sup>	Codi	Tests <i>in vivo</i> <sup>(b)</sup>	Línies cel·lulars <sup>(c)</sup>	co-teràpies <sup>(a)</sup>
01 <sup>18</sup>	R	COL	IMT	20 <sup>37</sup>	R	MAM FIB	-	41 <sup>58</sup>	-	MEL	QMT
02 <sup>19</sup>	-	CUT	-	21 <sup>38</sup>	R	COL	IMT	42 <sup>59</sup>	-	LEU	QMT
03 <sup>20</sup>	R	CUT	-	23 <sup>40</sup>	R	MAM	SNT(**)	43 <sup>60</sup>	R	PRO	QMT
04 <sup>21</sup>	-	BUF	-	24 <sup>41</sup>	R	CUT	PTT	44 <sup>61</sup>	-	CUT	-
05 <sup>22</sup>	R	MAM	QMT IMT	25 <sup>42</sup>	-	FTG	QMT PTT	45 <sup>62</sup>	R	MEL	IMT
06 <sup>23</sup>	R	MEL	-	27 <sup>44</sup>	R	MAM	IMT	46 <sup>63</sup>	R	MAM CUT	-
07 <sup>24</sup>	R	MEL PUL(*)	-	29 <sup>46</sup>	-	PLL	QMT	47 <sup>64</sup>	R	MAM COL	QMT
08 <sup>25</sup>	R	CUT	-	30 <sup>47</sup>	-	PUL	QMT	48 <sup>65</sup>	R	MAM MEL	-
09 <sup>26</sup>	R	MAM	IMT	31 <sup>48</sup>	R	MAM	PTT	49 <sup>66</sup>	-	COL	-
10 <sup>27</sup>	R	COL	-	32 <sup>49</sup>	R	MAM	IMT	50 <sup>67</sup>	R	MAM	PTT
11 <sup>28</sup>	R	MAM	-	33 <sup>50</sup>	-	GBS	QMT PTT(**)	51 <sup>68</sup>	R	MAM	PTT
14 <sup>31</sup>	R	CUT RON MAM	-	35 <sup>52</sup>	R	MAM	-	52 <sup>69</sup>	R	MAM	PTT
15 <sup>32</sup>	PZ	MAM	-	36 <sup>53</sup>	-	PUL MAM FTG FIB	QMT PTT	53 <sup>70</sup>	-	PRO	-
16 <sup>33</sup>	R	MAM	QMT IMT	38 <sup>55</sup>	R	MAM	-	54 <sup>71</sup>	R	CUT FIB	PTT
17 <sup>34</sup>	R	MAM	PTT	40 <sup>57</sup>	R	MAM	IMT	55 <sup>72</sup>	R	MAM	QMT PTT
19 <sup>36</sup>	R	MAM	PTT								

(a) R = assajat en ratolins; PZ = assajat en embrions de peix zebra

(b) tipus de càncer de les diferents línies cel·lulars: COL = colorectal; CUT = coll d'úter; BUF = bufeta; MAM = mama; MEL = melanoma; PUL = pulmó; RON = ronyó; FIB = fibroblast; FTG = fetge; PLL = pell; GBS = glioblastoma; LEU = leucèmia; PRO = pròstata; (\*): metàstasi *in vivo*.

(c) IMT = immunoteràpia; QMT = quimioteràpia; PTT = teràpia fototèrmica; SNT = sonoteràpia; (\*\*): en els treballs 23 i 33 no s'utilitza la teràpia fotodinàmica (PDT).

Aquestes teràpies són principalment l'immunoteràpia (capacitat de les nanopartícules d'activar el sistema immunitari), la quimioteràpia (administració de fàrmacs anticancerígens que les nanopartícules vehiculen cap a les cèl·lules tumorals) o la teràpia fototèrmica, que consisteix en generar altes temperatures (superiors a 60°C) en el sí del tumor, per tal de matar les cèl·lules. En algun cas s'ha avaluat també la sonoteràpia, que activa químicament el compost a partir de sotmetre'l a ultrasons. Aquestes teràpies combinades estan dissenyades per augmentar l'eficàcia dels medicaments i millorar els resultats clínics en càncers complexos.

L'efectivitat dels sistemes s'ha avaluat com a mínim sobre una línia cel·lular *in vitro* en la totalitat dels articles seleccionats, i en la majoria d'ells (34 de les 46 referències) s'han dut a terme també assajos *in vivo*, que proporcionen informació important sobre l'eficàcia i la seguretat de les nanopartícules en models clínics, i on l'ús de tecnologia basada en nanopartícules a la teràpia antitumoral s'ha mostrat prometedor (tot i això, és important recordar que els resultats obtinguts en animals no necessàriament mostren una resposta completa en humans, per la qual cosa s'han de realitzar més investigacions i assaigs clínics). La majoria d'aquests estudis *in vivo* s'han realitzat en ratolins i només un s'ha dut a terme sobre una altra espècie animal (embrions de peix zebra).

Els estudis, tant *in vitro* com *in vivo*, van fer servir diverses variants de línies cel·lulars per provar l'efecte de les nanopartícules en la prevenció del creixement tumoral. Aquestes línies cel·lulars representen diferents tipus de càncer i brinden l'oportunitat d'obtenir informació sobre l'activitat antitumoral dels sistemes basats en nanopartícules en diferents contextos però, possiblement, la necessitat de fer arribar una font de llum a les immediacions del tumor condiona el tipus de càncer objectiu. Així, entre les variants sobre les que s'avaluen els sistemes basats en nanopartícules, domina àmpliament el càncer de mama, que s'estudia en 24 de les publicacions, seguit del càncer de coll d'úter amb 8 i el melanoma i càncer colorectal, amb 5 cadascun.

Cal assenyalar que, si el recompte dels diferents tipus de tumor avaluats es limita als estudis *in vivo*, l'ús de sistemes entorn dels càncers de mama i de coll d'úter són encara més majoritaris (23 i 6 publicacions respectivament, d'un total de 34 assajos).

D'altra banda, a la Taula 3 es detalla també quins dels estudis presenten un disseny de nanopartícules capaces de realitzar dues (o en ocasions tres) funcions de manera sinèrgica. En aquest sentit, la quimioteràpia (QMT) ha esdevingut un dels principals mètodes utilitzats amb nanopartícules, que són útils com a vehicles per a fer arribar el medicament a la cèl·lula sense que sigui eliminat al llarg del seu trànsit pel torrent sanguini. A més de la quimioteràpia, la immunoteràpia (IMT), basada en l'activació del propi sistema immunitari de l'organisme contra el tumor, i la teràpia fototèrmica (PTT), que es basa en la generació d'elevades temperatures al tumor a partir d'irradiar el fotosensibilitzador, han sorgit també com estratègies prometedores en el tractament del càncer.

Malgrat la complexitat que poden tenir *a priori* tant el disseny com la síntesi d'aquestes nanopartícules 'multifunció', entre els 46 articles analitzats se'n troben 26 a on la PDT es combina amb alguna altra co-teràpia: en 11 d'ells s'utilitza quimioteràpia, en altres 11 teràpia fototèrmica i en 9 immunoteràpia (cinc d'aquestes publicacions combinen tres teràpies a la mateixa nanopartícula). Les publicacions 23<sup>40</sup> i 33,<sup>50</sup> malgrat estar incloses a la Taula 3, no utilitzen teràpia fotodinàmica (PDT) sinó únicament QMT+PTT (en el cas de la n<sup>o</sup> 33) i sonoteràpia (SNT) en la publicació de codi 23, que es basa igualment en la incorporació d'un fotosensibilitzador però que en aquest cas s'activa amb ultrasons. És interessant destacar que el compost utilitzat (IR780) és el mateix que es fa servir a les publicacions de codi 19<sup>36</sup> i 45<sup>62</sup> però, en aquests dos darrers casos s'utilitza per a PDT i s'activa amb llum de l'infraroig proper en lloc d'ultrasons.

### 4.3 Correlacions entre els paràmetres analitzats

El conjunt de publicacions presenten una variabilitat molt àmplia en els diferents paràmetres, i no hi ha correlacions clares entre ells. Es poden detectar però algunes tendències, que es comenten tot seguit.

Pel que fa la morfologia de les nanopartícules, es pot detectar una tendència, en el cas de les partícules de tipus *core-shell* (C-S), a presentar radis més elevats: la mitjana de radi en aquestes nanopartícules és lleugerament superior a 139 nm, mentre que les mesoporoses es troben al voltant de 125 nm i les mesoporoses buides sobre els 110 nm. D'altra banda, entre les nanopartícules C-S el mètode d'ancorament del fotosensibilitzador és mitjançant adsorció/interaccions electrostàtiques o bé es troba internalitzat a les nanopartícules, no hi ha cap publicació entre les analitzades a on s'enllaci de manera covalent.

Respecte la longitud d'ona d'activació del PS, els compostos metàl·lics de ruteni, manganés i iridi s'activen de mitjana amb llum de major energia (menor longitud d'ona, de mitjana al voltant de 570 nm), seguits pels compostos basats en porfirines (Ce6 i POR), que són activats amb longituds d'ona entre 650 i 690 nm. Els compostos orgànics que no tenen una estructura tipus porfirina tenen de mitjana longituds d'ona d'activació majors (superior a 730 nm), i les radiacions menys energètiques corresponen curiosament a nanopartícules metàl·liques i a sals d'elements del bloc f, que tenen la particularitat de ser irradiades en l'infraroig proper (980 nm) i emetre llum del rang ultraviolat (és el cas per exemple de les publicacions de codi 29 o 38).

Existeixen exemples basats en tots els tipus de nanopartícules per als de sistemes capaços d'aplicar teràpies simultànies, per tant la natura (mesoporosa, *core-shell*, mesoporoses buides...) de la nanopartícula no semblaria un factor que condicioni aquesta aplicació. Tanmateix, es pot observar que la teràpia fototèrmica (PTT) es porta a terme de forma gairebé exclusiva amb nanopartícules mesoporoses, amb un únic exemple d'altre tipus (referència de codi 17, nanopartícules *core-shell*).

En estudis amb ratolins, les nanopartícules majoritàriament es recobreixen amb PEG com a component principal per millorar la seva biodistribució i estabilitat. A més, es fan servir altres recobriments, com compostos que dirigeixen el tumor (DIR), les membranes de diferents tipus de cèl·lules (MEM) i finalment els compostos que bloquegen els porus (TAP). No és imprescindible un recobriment de les nanopartícules per a fer tests d'activitat *in vivo*, però semblaria adequat ja que es porta a terme en 26 dels 34 assajos que es descriuen entre els articles seleccionats.

En qualsevol cas, el fet que no hi hagi correlacions dominants entre els diferents paràmetres indica que totes les possibles combinacions entre ells podrien *a priori* resultar efectives, per tant el ventall de possibilitats per al disseny de nous sistemes PDT basats en nanopartícules a partir de combinar les eines que s'han discutit és gairebé il·limitat.



## 5 Conclusions

A number of objectives have been established where a review of scientific literature has been carried out in journals specializing in chemistry since 2018 to date.

On one hand most nanoparticles are mesoporous and spherical, with a few examples rod-shaped nanoparticles. Besides mesoporous, other types such as *core-shell* and hollow mesoporous nanoparticles are also described, though in lower amount

As for size, the average diameter of nanoparticles is 125-130 nm. Some samples larger than 200 nm have been identified, but their size makes it difficult to transport to the bloodstream. On the other hand, the small size facilitates their removal from the body before reaching the tumour.

On the surface of nanoparticles, different functional groups and coatings are used for different purposes. Some coatings, such as polyethylene glycol (PEG), polyethyleneimine (PEI) and bovine serum albumin (BSA), can increase water solubility, colloidal stability, and compatibility with biological systems to protect the immune system. In other cases, the nanoparticle coating has a tumour-targeting role, or is devoted to retain the photosensitizer or some adjuvant substances such as chemotherapy drugs within the pores.

Amongst the photosensitizers, a variety of organic and inorganic compounds have been used, with a higher number of reports for organic-based structures. Among these, porphyrins are the most commonly found and Ce6 (chlorine e6) is frequently present in many applications. Other photosensitizers of non-porphyrin organic nature used in many studies include Indocyanine green (ICG), methylene blue (MB), and a dye called IR780. In all cases, reactive oxygen species (ROS) are generated, including singlet oxygen.

Photodynamic therapy based on silica nanoparticles and complex metals shows great potential for cancer treatment. These advances have shown promising results in their selectivity and ability to kill cancer cells.

In most results, co-therapy in cancer treatment is responsible for combining different therapeutic approaches to improve the results, and we have different co-therapy types: chemotherapy, which is an option to get drugs directly to tumor cells; immunotherapy, that uses the body's immune system to fight cancer; and photothermal therapy, based on the generation of heat within the tumor.

In some cases, three different cotherapies have been combined, such as chemotherapy and photothermal therapy together with PDT.

The set of publications exhibit very wide variability in the different parameters, and there are no clear correlations between them.

## 6 Bibliografia

- (1) Marloye, M.; Berger, G.; Gelbcke, M.; Dufrasne, F. A Survey of the Mechanisms of Action of Anticancer Transition Metal Complexes. *Future Medicinal Chemistry* **2016**, *8* (18), 2263–2286. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0153>.
- (2) Pal, M.; Nandi, U.; Mukherjee, D. Detailed Account on Activation Mechanisms of Ruthenium Coordination Complexes and Their Role as Antineoplastic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *150*, 419–445. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.015>.
- (3) Trondl, R.; Heffeter, P.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Berger, W.; Keppler, B. K. NKP-1339, the First Ruthenium-Based Anticancer Drug on the Edge to Clinical Application. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (8), 2925–2932. <https://doi.org/10.1039/C3SC53243G>.
- (4) Chen, Y.; Hua, Y.; Li, X.; Arslan, I. M.; Zhang, W.; Meng, G. Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology* **2020**, *11*.
- (5) Asensi, V.; Collazos, J.; Celada, A.; Garay, E. Role of Neutrophils Apoptosis in Osteomyelitis Pathogenesis. *Clinical Microbiology: Open Access* **2017**, *06*. <https://doi.org/10.4172/2327-5073.1000e139>.
- (6) Ott, I. 3.32 - Biodistribution of Metals and Metallodrugs. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition)*; Reedijk, J., Poepelmeier, K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2013; pp 933–949.
- (7) Sai, D. L.; Lee, J.; Nguyen, D. L.; Kim, Y.-P. Tailoring Photosensitive ROS for Advanced Photodynamic Therapy. *Exp Mol Med* **2021**, *53* (4), 495–504. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00599-7>.
- (8) Calixto, G. M. F.; Bernegossi, J.; De Freitas, L. M.; Fontana, C. R.; Chorilli, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review. *Molecules* **2016**, *21* (3), 342. <https://doi.org/10.3390/molecules21030342>.
- (9) Calori, I. R.; Bi, H.; Tedesco, A. C. Expanding the Limits of Photodynamic Therapy: The Design of Organelles and Hypoxia-Targeting Nanomaterials for Enhanced Photokilling of Cancer. *ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4* (1), 195–228. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c00945>.
- (10) Campora, S.; Ghersi, G. Recent Developments and Applications of Smart Nanoparticles in Biomedicine. *Nanotechnology Reviews* **2022**, *11* (1), 2595–2631. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0148>.
- (11) Bobo, D.; Robinson, K. J.; Islam, J.; Thurecht, K. J.; Corrie, S. R. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res* **2016**, *33* (10), 2373–2387. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1958-5>.
- (12) Abbasi, R.; Shineh, G.; Mobaraki, M.; Doughty, S.; Tayebi, L. Structural Parameters of Nanoparticles Affecting Their Toxicity for Biomedical Applications: A Review. *J Nanopart Res* **2023**, *25* (3), 43. <https://doi.org/10.1007/s11051-023-05690-w>.
- (13) Prieto-Montero, R.; Arbeloa, T.; Martínez-Martínez, V. Photosensitizer-Mesoporous Silica Nanoparticles Combination for Enhanced Photodynamic Therapy†. *Photochemistry and Photobiology* **2023**, *99* (3), 882–900. <https://doi.org/10.1111/php.13802>.
- (14) Chen, L.; Liu, M.; Zhou, Q.; Li, X. Recent Developments of Mesoporous Silica Nanoparticles in Biomedicine. *emergent mater.* **2020**, *3* (3), 381–405. <https://doi.org/10.1007/s42247-020-00078-1>.

- (15) Song, S.; Li, X.; Ji, Y.; Lv, R.; Wu, L.; Wang, H.; Cao, M.; Xu, Z. GSH/PH Dual-Responsive and HA-Targeting Nano-Carriers for Effective Drug Delivery and Controlled Release. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2021**, *62*, 102327. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102327>.
- (16) Croissant, J. G.; Fatieiev, Y.; Khashab, N. M. Degradability and Clearance of Silicon, Organosilica, Silsesquioxane, Silica Mixed Oxide, and Mesoporous Silica Nanoparticles. *Advanced Materials* **2017**, *29* (9), 1604634. <https://doi.org/10.1002/adma.201604634>.
- (17) Bayir, S.; Barras, A.; Boukherroub, R.; Szunerits, S.; Raehm, L.; Richeter, S.; Durand, J.-O. Mesoporous Silica Nanoparticles in Recent Photodynamic Therapy Applications. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17* (11), 1651–1674. <https://doi.org/10.1039/C8PP00143J>.
- (18) Xu, C.; Nam, J.; Hong, H.; Xu, Y.; Moon, J. J. Positron Emission Tomography-Guided Photodynamic Therapy with Biodegradable Mesoporous Silica Nanoparticles for Personalized Cancer Immunotherapy. *ACS Nano* **2019**, *13* (10), 12148–12161. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b06691>.
- (19) Ellahioui, Y.; Patra, M.; Mari, C.; Kaabi, R.; Karges, J.; Gasser, G.; Gómez-Ruiz, S. Mesoporous Silica Nanoparticles Functionalised with a Photoactive Ruthenium(II) Complex: Exploring the Formulation of a Metal-Based Photodynamic Therapy Photosensitizer. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (18), 5940–5951. <https://doi.org/10.1039/C8DT02392A>.
- (20) Xuan, M.; Shao, J.; Zhao, J.; Li, Q.; Dai, L.; Li, J. Magnetic Mesoporous Silica Nanoparticles Cloaked by Red Blood Cell Membranes: Applications in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (21), 6049–6053. <https://doi.org/10.1002/anie.201712996>.
- (21) Borzęcka, W.; Pereira, P. M. R.; Fernandes, R.; Trindade, T.; Torres, T.; Tomé, J. P. C. Spherical and Rod Shaped Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer-Targeted and Photosensitizer Delivery in Photodynamic Therapy. *J. Mater. Chem. B* **2022**, *10* (17), 3248–3259. <https://doi.org/10.1039/D1TB02299G>.
- (22) Yang, Y.; Chen, F.; Xu, N.; Yao, Q.; Wang, R.; Xie, X.; Zhang, F.; He, Y.; Shao, D.; Dong, W.; Fan, J.; Sun, W.; Peng, X. Red-Light-Triggered Self-Destructive Mesoporous Silica Nanoparticles for Cascade-Amplifying Chemo-Photodynamic Therapy Favoring Antitumor Immune Responses. *Biomaterials* **2022**, *281*, 121368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121368>.
- (23) Clemente, N.; Miletto, I.; Gianotti, E.; Invernizzi, M.; Marchese, L.; Dianzani, U.; Renò, F. Verteporfin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Inhibit Mouse Melanoma Proliferation in Vitro and in Vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2019**, *197*, 111533. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111533>.
- (24) Yu, Z.; Zhou, P.; Pan, W.; Li, N.; Tang, B. A Biomimetic Nanoreactor for Synergistic Chemiexcited Photodynamic Therapy and Starvation Therapy against Tumor Metastasis. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 5044. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07197-8>.
- (25) Lin, A.-L.; Li, S.-Z.; Xu, C.-H.; Li, X.-S.; Zheng, B.-Y.; Gu, J.-J.; Ke, M.-R.; Huang, J.-D. A PH-Responsive Stellate Mesoporous Silica Based Nanophotosensitizer for in Vivo Cancer Diagnosis and Targeted Photodynamic Therapy. *Biomater. Sci.* **2018**, *7* (1), 211–219. <https://doi.org/10.1039/C8BM00386F>.
- (26) Yang, G.; Xu, L.; Xu, J.; Zhang, R.; Song, G.; Chao, Y.; Feng, L.; Han, F.; Dong, Z.; Li, B.; Liu, Z. Smart Nanoreactors for PH-Responsive Tumor Homing, Mitochondria-Targeting, and Enhanced Photodynamic-Immunotherapy of Cancer. *Nano Lett.* **2018**, *18* (4), 2475–2484. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b00040>.

- (27) Bretin, L.; Pinon, A.; Bouramtane, S.; Ouk, C.; Richard, L.; Perrin, M.-L.; Chaunavel, A.; Carrion, C.; Bregier, F.; Sol, V.; Chaleix, V.; Leger, D. Y.; Liagre, B. Photodynamic Therapy Activity of New Porphyrin-Xylan-Coated Silica Nanoparticles in Human Colorectal Cancer. *Cancers* **2019**, *11* (10), 1474. <https://doi.org/10.3390/cancers11101474>.
- (28) Yang, L.; Gao, P.; Huang, Y.; Lu, X.; Chang, Q.; Pan, W.; Li, N.; Tang, B. Boosting the Photodynamic Therapy Efficiency with a Mitochondria-Targeted Nanophotosensitizer. *Chinese Chemical Letters* **2019**, *30* (6), 1293–1296. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2019.03.032>.
- (29) Wang, K.; Lu, J.; Li, J.; Gao, Y.; Mao, Y.; Zhao, Q.; Wang, S. Current Trends in Smart Mesoporous Silica-Based Nanovehicles for Photoactivated Cancer Therapy. *Journal of Controlled Release* **2021**, *339*, 445–472. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.10.005>.
- (30) Cheng, Y.-J.; Hu, J.-J.; Qin, S.-Y.; Zhang, A.-Q.; Zhang, X.-Z. Recent Advances in Functional Mesoporous Silica-Based Nanoplatforms for Combinational Photo-Chemotherapy of Cancer. *Biomaterials* **2020**, *232*, 119738. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119738>.
- (31) Li, X.; Fan, H.; Guo, T.; Bai, H.; Kwon, N.; Kim, K. H.; Yu, S.; Cho, Y.; Kim, H.; Nam, K. T.; Yoon, J.; Zhang, X.-B.; Tan, W. Sequential Protein-Responsive Nanophotosensitizer Complex for Enhancing Tumor-Specific Therapy. *ACS Nano* **2019**, *13* (6), 6702–6710. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01100>.
- (32) Mauriello Jimenez, C.; Aggad, D.; Croissant, J. G.; Tresfield, K.; Laurencin, D.; Berthomieu, D.; Cubedo, N.; Rossel, M.; Alsaïari, S.; Anjum, D. H.; Sougrat, R.; Roldan-Gutierrez, M. A.; Richeter, S.; Oliviero, E.; Raehm, L.; Charnay, C.; Cattoën, X.; Clément, S.; Wong Chi Man, M.; Maynadier, M.; Chaleix, V.; Sol, V.; Garcia, M.; Gary-Bobo, M.; Khashab, N. M.; Bettache, N.; Durand, J.-O. Porous Porphyrin-Based Organosilica Nanoparticles for NIR Two-Photon Photodynamic Therapy and Gene Delivery in Zebrafish. *Advanced Functional Materials* **2018**, *28* (21), 1800235. <https://doi.org/10.1002/adfm.201800235>.
- (33) Chen, Y.; Ma, H.; Wang, W.; Zhang, M. A Size-Tunable Nanoplatform: Enhanced MMP2-Activated Chemo-Photodynamic Immunotherapy Based on Biodegradable Mesoporous Silica Nanoparticles. *Biomater. Sci.* **2021**, *9* (3), 917–929. <https://doi.org/10.1039/D0BM01452D>.
- (34) Zhang, L.; Yang, Z.; Ren, J.; Ba, L.; He, W.; Wong, C.-Y. Multifunctional Oxygen-Enriching Nano-Theranostics for Cancer-Specific Magnetic Resonance Imaging and Enhanced Photodynamic/Photothermal Therapy. *Nano Res.* **2020**, *13* (5), 1389–1398. <https://doi.org/10.1007/s12274-020-2646-7>.
- (35) Xu, Q.; Yang, Y.; Lu, J.; Lin, Y.; Feng, S.; Luo, X.; Di, D.; Wang, S.; Zhao, Q. Recent Trends of Mesoporous Silica-Based Nanoplatforms for Nanodynamic Therapies. *Coordination Chemistry Reviews* **2022**, *469*, 214687. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214687>.
- (36) Zhang, T.; Liu, H.; Li, L.; Guo, Z.; Song, J.; Yang, X.; Wan, G.; Li, R.; Wang, Y. Leukocyte/Platelet Hybrid Membrane-Camouflaged Dendritic Large Pore Mesoporous Silica Nanoparticles Co-Loaded with Photo/Chemotherapeutic Agents for Triple Negative Breast Cancer Combination Treatment. *Bioactive Materials* **2021**, *6* (11), 3865–3878. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.04.004>.
- (37) Yang, D.; Yao, X.; Dong, J.; Wang, N.; Du, Y.; Sun, S.; Gao, L.; Zhong, Y.; Qian, C.; Hong, H. Design and Investigation of Core/Shell QDs/HMSN Nanoparticles as an Enhanced Drug Delivery Platform in Triple-Negative Breast Cancer. *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29* (8), 2776–2785. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00399>.

- (38) Wu, X.; Yang, H.; Chen, X.; Gao, J.; Duan, Y.; Wei, D.; Zhang, J.; Ge, K.; Liang, X.-J.; Huang, Y.; Feng, S.; Zhang, R.; Chen, X.; Chang, J. Nano-Herb Medicine and PDT Induced Synergistic Immunotherapy for Colon Cancer Treatment. *Biomaterials* **2021**, *269*, 120654. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120654>.
- (39) Jiang, Y.; Pu, K. Multimodal Biophotonics of Semiconducting Polymer Nanoparticles. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (8), 1840–1849. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00242>.
- (40) Huang, C.; Ding, S.; Jiang, W.; Wang, F.-B. Glutathione-Depleting Nanoplatelets for Enhanced Sonodynamic Cancer Therapy. *Nanoscale* **2021**, *13* (8), 4512–4518. <https://doi.org/10.1039/D0NR08440A>.
- (41) Zhu, M.; Zhang, H.; Ran, G.; Mangel, D. N.; Yao, Y.; Zhang, R.; Tan, J.; Zhang, W.; Song, J.; Sessler, J. L.; Zhang, J.-L. Metal Modulation: An Easy-to-Implement Tactic for Tuning Lanthanide Phototheranostics. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (19), 7541–7552. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03041>.
- (42) Wen, J.; Yang, K.; Ding, X.; Li, H.; Xu, Y.; Liu, F.; Sun, S. In Situ Formation of Homogeneous Tellurium Nanodots in Paclitaxel-Loaded MgAl Layered Double Hydroxide Gated Mesoporous Silica Nanoparticles for Synergistic Chemo/PDT/PTT Trimode Combinatorial Therapy. *Inorg. Chem.* **2019**, *58* (5), 2987–2996. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b02821>.
- (43) Nikam, A. N.; Pandey, A.; Fernandes, G.; Kulkarni, S.; Mutalik, S. P.; Padya, B. S.; George, S. D.; Mutalik, S. Copper Sulphide Based Heterogeneous Nanoplatfoms for Multimodal Therapy and Imaging of Cancer: Recent Advances and Toxicological Perspectives. *Coordination Chemistry Reviews* **2020**, *419*, 213356. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213356>.
- (44) Feng, Y.; Xie, X.; Zhang, H.; Su, Q.; Yang, G.; Wei, X.; Li, N.; Li, T.; Qin, X.; Li, S.; Wu, C.; Zheng, C.; Zhu, J.; You, F.; Wang, G.; Yang, H.; Liu, Y. Multistage-Responsive Nanovehicle to Improve Tumor Penetration for Dual-Modality Imaging-Guided Photodynamic-Immunotherapy. *Biomaterials* **2021**, *275*, 120990. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120990>.
- (45) Panda, S.; Hajra, S.; Kaushik, A.; Rubahn, H. G.; Mishra, Y. K.; Kim, H. J. Smart Nanomaterials as the Foundation of a Combination Approach for Efficient Cancer Theranostics. *Materials Today Chemistry* **2022**, *26*, 101182. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101182>.
- (46) Rafique, R.; Gul, A. R.; Lee, I. G.; Baek, S. H.; Kailasa, S. K.; Iqbal, N.; Cho, E. J.; Lee, M.; Park, T. J. Photo-Induced Reactions for Disassembling of Coloaded Photosensitizer and Drug Molecules from Upconversion-Mesoporous Silica Nanoparticles: An Effective Synergistic Cancer Therapy. *Materials Science and Engineering: C* **2020**, *110*, 110545. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110545>.
- (47) Wu, Z.-Y.; Lee, Z.-H.; Huang, Y.-Y.; Tsou, M.-H.; Lin, H.-M. Drug Delivery System with Dual Imaging and Dual Response Control Drug Release Functions for Chemo-Photodynamic Synergistic Therapy. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2022**, *230*, 111717. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111717>.
- (48) Luo, B.; Huang, X.; Ye, Y.; Cai, J.; Feng, Y.; Cai, X.; Wang, X. CuS NP-Based Nanocomposite with Photothermal and Augmented-Photodynamic Activity for Magnetic Resonance Imaging-Guided Tumor Synergistic Therapy. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2022**, *235*, 111940. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111940>.
- (49) Li, Q.; Liu, Q.; Li, H.; Dong, L.; Zhou, Y.; Zhu, J.; Yang, L.; Tao, J. Modified Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles as Immune Adjuvant-Nanocarriers for Photodynamically Enhanced Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*, 1039154.

- (50) Yang, Z.; Fan, W.; Zou, J.; Tang, W.; Li, L.; He, L.; Shen, Z.; Wang, Z.; Jacobson, O.; Aronova, M. A.; Rong, P.; Song, J.; Wang, W.; Chen, X. Precision Cancer Theranostic Platform by In Situ Polymerization in Perylene Diimide-Hybridized Hollow Mesoporous Organosilica Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (37), 14687–14698. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06086>.
- (51) Escriche-Navarro, B.; Escudero, A.; Lucena-Sánchez, E.; Sancenón, F.; García-Fernández, A.; Martínez-Máñez, R. Mesoporous Silica Materials as an Emerging Tool for Cancer Immunotherapy. *Advanced Science* **2022**, *9* (26), 2200756. <https://doi.org/10.1002/advs.202200756>.
- (52) Zhu, X.; Liu, Y.; Yuan, G.; Guo, X.; Cen, J.; Gong, Y.; Liu, J.; Gang, Y. In Situ Fabrication of MS@MnO<sub>2</sub> Hybrid as Nanozymes for Enhancing ROS-Mediated Breast Cancer Therapy. *Nanoscale* **2020**, *12* (43), 22317–22329. <https://doi.org/10.1039/D0NR03931D>.
- (53) Zhang, X.; Chen, M.; Kan, Y.; Dong, Y.; Zhang, X.; Wang, X.; Su, H.; Xu, S.; Yan, X. Glutathione-Responsive Mesoporous Silica Nanocarriers for Chemo–Photothermal–Photodynamic Therapy of Cancer. *J Mater Sci* **2023**, *58* (6), 2764–2781. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08156-5>.
- (54) Quadros, M.; Momin, M.; Verma, G. Design Strategies and Evolving Role of Biomaterial Assisted Treatment of Osteosarcoma. *Materials Science and Engineering: C* **2021**, *121*, 111875. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111875>.
- (55) Chen, Y.; Xiang, H.; Zhuang, S.; Shen, Y.; Chen, Y.; Zhang, J. Oxygen-Independent Photocleavage of Radical Nanogenerator for Near-IR-Gated and H<sub>2</sub>O-Mediated Free-Radical Nanotherapy. *Advanced Materials* **2021**, *33* (36), 2100129. <https://doi.org/10.1002/adma.202100129>.
- (56) Shao, C.; Li, Z.; Zhang, C.; Zhang, W.; He, R.; Xu, J.; Cai, Y. Optical Diagnostic Imaging and Therapy for Thyroid Cancer. *Materials Today Bio* **2022**, *17*, 100441. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100441>.
- (57) Zhang, H.; Feng, Y.; Xie, X.; Song, T.; Yang, G.; Su, Q.; Li, T.; Li, S.; Wu, C.; You, F.; Liu, Y.; Yang, H. Engineered Mesenchymal Stem Cells as a Biotherapy Platform for Targeted Photodynamic Immunotherapy of Breast Cancer. *Advanced Healthcare Materials* **2022**, *11* (6), 2101375. <https://doi.org/10.1002/adhm.202101375>.
- (58) Gao, Y.-M.; Chiu, S.-H.; Busa, P.; Liu, C.-L.; Kankala, R. K.; Lee, C.-H. Engineered Mesoporous Silica-Based Core-Shell Nanoarchitectures for Synergistic Chemo-Photodynamic Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (19), 11604.
- (59) Reagen, S.; Wu, Y.; Sun, D.; Munoz, C.; Oncel, N.; Combs, C.; Zhao, J. X. Development of Biodegradable GQDs-HMSNs for Fluorescence Imaging and Dual Cancer Treatment via Photodynamic Therapy and Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (23), 14931. <https://doi.org/10.3390/ijms232314931>.
- (60) Zou, R.; Gao, Y.; Zhang, Y.; Jiao, J.; Wong, K.-L.; Wang, J. <sup>68</sup>Ga-Labeled Magnetic-NIR Persistent Luminescent Hybrid Mesoporous Nanoparticles for Multimodal Imaging-Guided Chemotherapy and Photodynamic Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13* (8), 9667–9680. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c21623>.
- (61) Prieto-Montero, R.; Prieto-Castañeda, A.; Katsumiti, A.; Cajaraville, M. P.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Martínez-Martínez, V. Functionalization of Photosensitized Silica Nanoparticles for Advanced Photodynamic Therapy of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (12), 6618. <https://doi.org/10.3390/ijms22126618>.
- (62) Zuo, H.; Hou, Y.; Yu, Y.; Li, Z.; Liu, H.; Liu, C.; He, J.; Miao, L. Circumventing Myeloid-Derived Suppressor Cell-Mediated Immunosuppression Using an Oxygen-Generated and -Economized

- Nanoplatfrom. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (50), 55723–55736. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c18180>.
- (63) Zhu, Y.; Shi, H.; Li, T.; Yu, J.; Guo, Z.; Cheng, J.; Liu, Y. A Dual Functional Nanoreactor for Synergistic Starvation and Photodynamic Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (16), 18309–18318. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c01039>.
- (64) Peng, H.; Qin, Y.-T.; He, X.-W.; Li, W.-Y.; Zhang, Y.-K. Epitope Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles for Chemo-/Photodynamic Synergistic Cancer Therapy Guided by Targeted Fluorescence Imaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (11), 13360–13370. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c00468>.
- (65) Wang, Y.; Xie, Y.; Kilchrist, K. V.; Li, J.; Duvall, C. L.; Oupický, D. Endosomolytic and Tumor-Penetrating Mesoporous Silica Nanoparticles for siRNA/MiRNA Combination Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (4), 4308–4322. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b21214>.
- (66) Lin, C.-H.; Kumar Kankala, R.; Busa, P.; Lee, C.-H. Hydrophobicity-Tuned Periodic Mesoporous Organo-Silica Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (7), 2586. <https://doi.org/10.3390/ijms21072586>.
- (67) Yang, S.; You, Q.; Yang, L.; Li, P.; Lu, Q.; Wang, S.; Tan, F.; Ji, Y.; Li, N. Rodlike MSN@Au Nanohybrid-Modified Supermolecular Photosensitizer for NIRF/MSOT/CT/MR Quadmodal Imaging-Guided Photothermal/Photodynamic Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11* (7), 6777–6788. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b19565>.
- (68) Li, P.; Liu, L.; Lu, Q.; Yang, S.; Yang, L.; Cheng, Y.; Wang, Y.; Wang, S.; Song, Y.; Tan, F.; Li, N. Ultrasmall MoS<sub>2</sub> Nanodots-Doped Biodegradable SiO<sub>2</sub> Nanoparticles for Clearable FL/CT/MSOT Imaging-Guided PTT/PDT Combination Tumor Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11* (6), 5771–5781. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b18924>.
- (69) Huang, C.; Zhang, Z.; Guo, Q.; Zhang, L.; Fan, F.; Qin, Y.; Wang, H.; Zhou, S.; Ou-Yang, W.; Sun, H.; Leng, X.; Pan, X.; Kong, D.; Zhang, L.; Zhu, D. A Dual-Model Imaging Theragnostic System Based on Mesoporous Silica Nanoparticles for Enhanced Cancer Phototherapy. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (19), 1900840. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900840>.
- (70) Bouffard, E.; Mauriello Jimenez, C.; El Cheikh, K.; Maynadier, M.; Basile, I.; Raehm, L.; Nguyen, C.; Gary-Bobo, M.; Garcia, M.; Durand, J.-O.; Morère, A. Efficient Photodynamic Therapy of Prostate Cancer Cells through an Improved Targeting of the Cation-Independent Mannose 6-Phosphate Receptor. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, *20* (11), 2809. <https://doi.org/10.3390/ijms20112809>.
- (71) Liu, X.; Yang, T.; Han, Y.; Zou, L.; Yang, H.; Jiang, J.; Liu, S.; Zhao, Q.; Huang, W. In Situ Growth of CuS/SiO<sub>2</sub>-Based Multifunctional Nanotherapeutic Agents for Combined Photodynamic/Photothermal Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10* (37), 31008–31018. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b10339>.
- (72) Sun, Q.; You, Q.; Wang, J.; Liu, L.; Wang, Y.; Song, Y.; Cheng, Y.; Wang, S.; Tan, F.; Li, N. Theranostic Nanoplatfrom: Triple-Modal Imaging-Guided Synergistic Cancer Therapy Based on Liposome-Conjugated Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10* (2), 1963–1975. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b13651>.
- (73) Croissant, J. G.; Zink, J. I.; Raehm, L.; Durand, J.-O. Two-Photon-Excited Silica and Organosilica Nanoparticles for Spatiotemporal Cancer Treatment. *Advanced Healthcare Materials* **2018**, *7* (7), 1701248. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701248>.