

Luis Hernández-Adame y Gabriela Palestino

# Nanopartículas luminiscentes y nuevos campos biotecnológicos de los lantánidos

La nanotecnología ha permitido producir nanopartículas basadas en lantánidos, las cuales son utilizadas para desarrollar biosensores, biomarcadores y recientemente como vehículos para transportar y liberar fármacos. En este sentido, este artículo presenta un breve resumen de cómo ha evolucionado este proceso, por qué se ha seleccionado a los lantánidos y cuáles son los más recientes avances en el campo biotecnológico.

## Lantánidos y procesos luminiscentes

Dentro de la tabla periódica, en la parte inferior, se encuentran dos bloques de elementos que raramente se estudian en los cursos de química. Uno de ellos corresponde a los lantánidos, o lantanoides, un grupo de elementos con características ópticas muy interesantes y que son ampliamente utilizados en la fabricación de dispositivos electrónicos. Pero, ¿qué sabes sobre los lantánidos? ¿Por qué resulta inquietante estudiarlos?

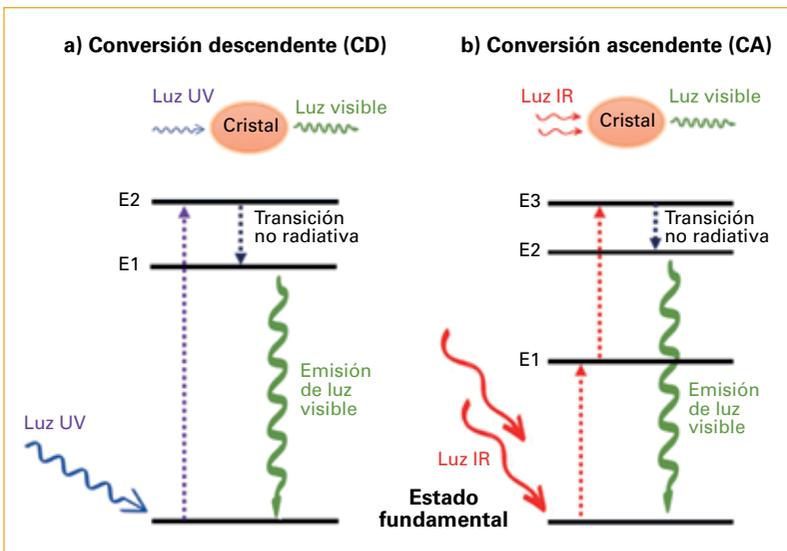
Los lantánidos son un grupo de 14 elementos químicos cuyos números atómicos van desde el 58 (cerio, Ce) al 71 (lutecio, Lu); en la tabla periódica se ubican en el periodo 6, pertenecen junto con la tríada del escandio (Sc), itrio (Y) y lantano (La) a las tierras raras, que comparten características fisicoquímicas similares. Se denominan lantánidos porque se asemejan al lantano.

Químicamente, los compuestos formados por tierras raras son muy estables, a excepción del prometio (Pm, 61) que es radiactivo; algunos de ellos presentan diversos **estados de oxidación** ( $\text{Nd}^{2+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$  y  $\text{Nd}^{4+}$ ), siendo los de estado trivalente los más comunes e interesantes debido a que, gracias a su configuración electrónica, presentan alta capacidad de emitir luz visible cuando son excitados con luz ultravioleta (UV) o luz infrarroja (IR). A este proceso se le conoce como “fotoluminiscencia”. En cristales inorgánicos con presencia de tierras raras (por ejemplo, el óxido de terbio, óxido de gadolinio, etc.), el fenómeno de fotoluminiscencia puede llevarse a cabo mediante dos rutas: 1) conversión descendente (CD), y 2) conversión ascendente (CA).

### Estados de oxidación

Se refiere a un número que permite saber cuántos electrones ha perdido o ganado un átomo cuando forma parte de un compuesto.





**Figura 1.** Mecanismos de conversión descendente (CD) y conversión ascendente (CA) involucrados en los procesos de fotoluminiscencia. Elaborada por los autores.

Por la ruta de CD, el proceso comienza cuando la luz utilizada como fuente de excitación (luz UV) es dirigida hacia la muestra, y a través de un proceso denominado de “fotoexcitación” los electrones del material ubicados en su estado fundamental absorben el exceso de energía y son promovidos a estados excitados de mayor energía dentro del mismo cristal (nivel E2 de la **Figura 1a**). Sin embargo, los electrones excitados no pueden permanecer en estos estados por mucho tiempo, por lo que regresan a su estado de equilibrio por medio de la liberación del exceso de energía a través de la emisión, o no, de luz visible (transiciones radiativas o no radiativas).

En el proceso de CA el mecanismo usualmente emplea luz IR como fuente de excitación, que se convierte en luz visible durante la emisión. A simple vista, podría interpretarse que la diferencia entre CD y CA es solamente el tipo de excitación que se utiliza; sin embargo, el proceso de CA resulta un poco más complejo debido a que los fotones de emisión son de mayor energía que los fotones absorbidos durante la excitación. Este proceso aparentemente rompe las leyes de la física, pero puede llevarse a cabo debido a un fenómeno óptico denominado “dispersión anti-Stokes” que consiste en la absorción de fotones de luz IR por un átomo sensibilizador que promueve a los electrones a un estado excitado (E1) desde su

estado fundamental (**Figura 1b**). Posteriormente, otro fotón IR puede ser absorbido por el mismo átomo y promueve los electrones a un segundo nivel de energía superior (E3), desde el cual se induce una transición radiativa de alta energía que da origen a la emisión de un fotón de luz visible.

Hasta la fecha, una gran cantidad de cristales inorgánicos, tales como los vanadatos, fosfatos, óxidos o sulfuros, han sido modificados intencionalmente introduciendo pequeñas cantidades de átomos de tierras raras dentro de su matriz principal o matriz anfitrión (técnica conocida como dopaje), para incrementar su eficiencia en los procesos luminiscentes. Ésta es una de las razones por las cuales estos materiales son muy utilizados para la construcción de dispositivos de alta tecnología.

**Dispositivos optoelectrónicos**  
Dispositivos capaces de convertir luz en electricidad o electricidad en luz. Son muy utilizados en sistemas electrónicos.

■ **Nanopartículas fotoluminiscentes: usos, retos y nuevas aplicaciones biotecnológicas**

Los materiales que poseen importantes propiedades ópticas constituyen un tema que ha motivado numerosas investigaciones debido a su uso potencial en el desarrollo de **dispositivos optoelectrónicos**. Se han utilizado en la fabricación de discos duros, motores de inducción, turbinas de viento, láseres, lámparas LED, pantallas, celulares, etc. Sin embargo, en los últimos 10 años, la nanotecnología ha permitido la miniaturización de los materiales a tal grado que es posible fabricar nanopartículas fotoluminiscentes con alta eficiencia, que son ampliamente utilizadas en biotecnología para el desarrollo de biosensores en la detección de moléculas, marcación celular, obtención de imágenes de tejidos y recientemente como vehículos para transportar y liberar fármacos.

Para fines biotecnológicos, es recomendable que las nanopartículas tengan tamaños menores de 100 nanómetros ( $10^{-9}$  metros) y sean monodispersas en formas y tamaños, ya que estos factores influyen considerablemente en su biodistribución, acumulación, eliminación e interacción con células o tejidos. Además, es importante señalar que el uso de luz IR como fuente de excitación es una ventaja muy significativa sobre otro tipo de sistemas, debido a que la región de la luz IR (conocida como la “ventana biológica”) no

induce ningún efecto negativo en células o tejidos, hecho que permite visualizar, en tiempo real, la distribución de estos agentes en el organismo tratado sin efectos secundarios por el uso de luz de alta energía.

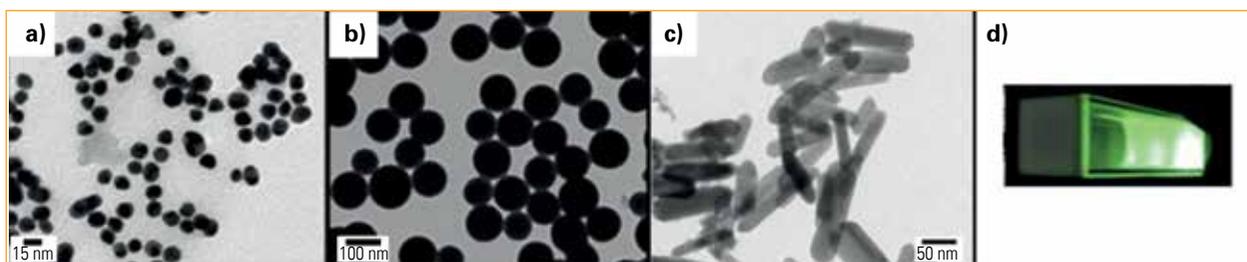
Actualmente, existe una gran cantidad de partículas luminiscentes; sin embargo, las nanopartículas basadas en tierras raras presentan ventajas sobre las demás. Este hecho se debe a que, por ejemplo, comparándolas con materiales como puntos cuánticos (nanopartículas semiconductoras muy pequeñas, cuyo tamaño oscila entre los 2 y los 10 nanómetros) o colorantes orgánicos, las tierras raras tienen estrechas bandas de emisión que ayudan a minimizar las posibles interferencias originadas por la autoluminiscencia de los propios objetos de análisis (tejidos, células, etc.). Además, presentan menores niveles de toxicidad, mejor biodistribución, mayor fotoestabilidad y mayor estabilidad química y térmica, lo que permite obtener ensayos en sistemas biológicos más finos y selectivos.

Varias matrices dopadas con tierras raras han sido utilizadas para aplicaciones en detección y biomarcación. Sin embargo, en nuestro grupo de investigación de Biopolímeros y Nanoestructuras –adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) y al Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSAB) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP)–, en colaboración con el grupo de Nanotecnología del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), hemos desarrollado matrices ricas en gadolinio con altas propiedades ópticas y potencial aplicación biotecnológica. El ion gadolinio ( $Gd^{3+}$ ) presenta excelentes propiedades ópticas, pero además tiene propiedades magnéticas que permiten extender sus aplicaciones al desarro-

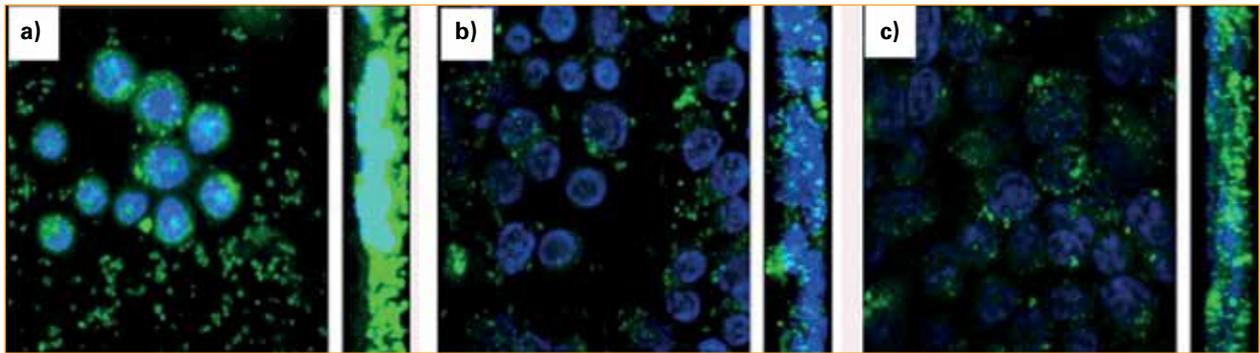
llo de sistemas utilizados como agentes de contraste en imagenología por neutrones o resonancia nuclear magnética, o bien como dosímetros termoluminiscentes para cuantificar la dosis absorbida de radiación ionizante (Ortega-Berlanga y cols., 2021). En este sentido, hemos comprobado que nanopartículas de óxidos y oxisulfuros de gadolinio ( $Gd_2O_3$  y  $Gd_2O_2S$ , respectivamente) tienen una alta estabilidad química y térmica con excelentes propiedades ópticas; además, dopándolas con diferentes iones lantánidos trivalentes como el  $Tb^{3+}$ ,  $Yb^{3+}$ ,  $Er^{3+}$  o  $Eu^{3+}$ , son matrices capaces de inducir eficientemente procesos de CD y CA durante la emisión luminiscente.

En relación con su producción, también es importante saber que existen varios desafíos que afectan directamente la eficiencia de emisión. La fotoluminiscencia depende de la movilidad de los electrones y sus transiciones a diferentes niveles energéticos dentro del cristal. Cuando se presentan impurezas en los cristales, éstas interfieren con la calidad de la estructura producida, incorporando defectos en el cristal (intersticios, vacancias, etc.) que afectan la emisión. Incluso, es posible que algunos residuos del proceso de síntesis adsorbidos sobre la superficie de la nanopartícula puedan atrapar los electrones y afectar considerablemente la eficiencia e intensidad luminiscentes. Para abordar estos retos, se han evaluado diferentes rutas de síntesis que incluyen **métodos solvotermales**, hidrotermales e incluso irradiación por microondas, y se ha encontrado que la ruta hidrotermal puede ser uno de los métodos más convenientes debido a la calidad de partículas que se obtienen: con poca distribución de tamaños, pocos defectos y formas más homogéneas. Algunos ejemplos se muestran en la **Figura 2** (Hernández-Adame y cols., 2014).

**Métodos solvotermales**  
Son técnicas de síntesis química, utilizadas para producir nanopartículas usando solventes a alta presión y temperatura.



**Figura 2.** Las imágenes a)-c) corresponden a nanopartículas a base de gadolinio con diferentes formas. La imagen d) es una fotografía que muestra la intensidad de emisión durante el proceso de fotoluminiscencia.



**Figure 3.** Imágenes de microscopía confocal que muestran la internalización de las nanopartículas a base de gadolinio (250 µg/mL) en células de cáncer cervicouterino (células HeLa, marcadas en color azul). La evaluación se realizó a diferentes tiempos de exposición: a) 6 h, b) 12 h y c) 24 h. Los puntos en color verde corresponden a las nanopartículas; las imágenes laterales son cortes sagitales que confirman la internalización.

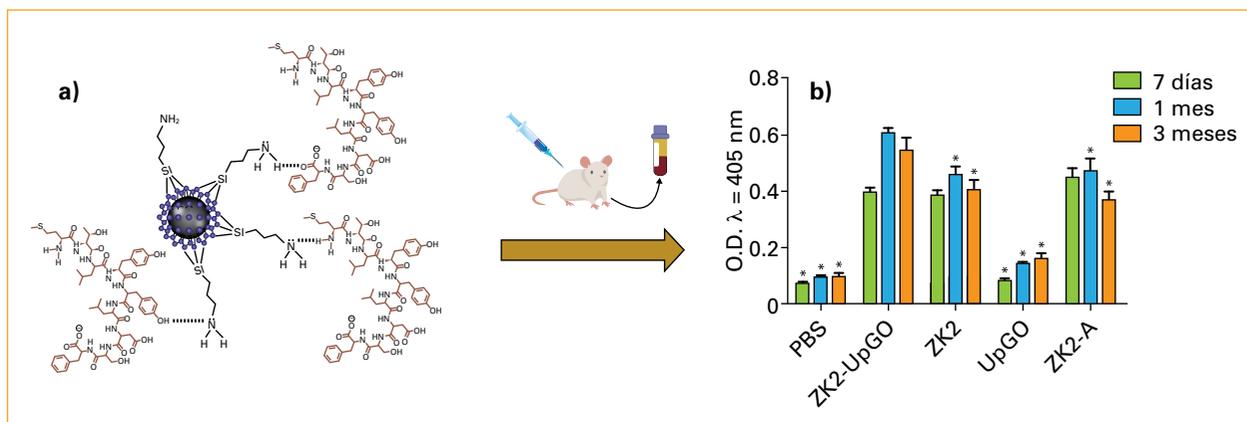
Estas nanopartículas homogéneas en tamaños, formas y con pocos defectos, al utilizarse como agentes de contraste, biomarcadores o biosensores, han demostrado una mayor bioseguridad en ensayos *in vitro* y *in vivo* al aplicarse en células humanas y modelos animales. Los resultados han mostrado que estos sistemas de nanopartículas a base de gadolinio presentan muy baja toxicidad y excelente biocompatibilidad, además de ser capaces de internalizarse en células humanas sanas y cancerígenas (células HeLa) a concentraciones relativamente altas (250 µg/mL), como se muestra en la **Figura 3** (Hernández-Adame y cols., 2017). Igualmente, se ha observado que estas nanopartículas son capaces de inducir la activación de linfocitos y monocitos propios del sistema inmune. De manera que los resultados son muy prometedores, ya que abren la posibilidad de utilizar estas matrices como vehículos para transportar y liberar fármacos, o bien para la producción de nanovacunas.

#### **Nanovacunas a base de gadolinio**

El uso potencial de las nanopartículas a base de gadolinio para el desarrollo de nanovacunas se demostró recientemente. Para esto, nuestro grupo diseñó un novedoso prototipo de nanovacuna con el propósito de abordar la enfermedad producida por el virus del Zika (Ortega-Berlanga y cols., 2020). Recordemos que la enfermedad por Zika se transmite a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes* y ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia internacional. En nues-

tro diseño, se utilizó una matriz de óxido de gadolinio dopada con los iones  $Tb^{3+}$  y  $Er^{3+}$  como vehículo para transportar péptidos antigénicos pertenecientes a la cápside viral (estructura proteica que rodea y protege el material genético de un virus). Los péptidos, que en este caso fueron una pequeña secuencia de aminoácidos pertenecientes a las proteínas que componen la cápside, fueron anclados a través de un proceso de funcionalización sobre la superficie de las nanopartículas. Este hecho permitió confinar una gran cantidad de péptidos en una sola nanopartícula, lo que trae múltiples beneficios en la formulación de nanovacunas; entre ellos, se muestra una mayor estabilidad química y térmica de los péptidos y la posibilidad de que el sistema inmune pueda detectarlos más fácilmente para iniciar la inmunoprotección. Para evaluar su eficacia, se utilizaron modelos animales de laboratorio (ratones BALB/c), comprobando que estos sistemas son capaces de inducir anticuerpos específicos contra el virus del Zika hasta por más de tres meses desde su primera aplicación. Una imagen representativa del proceso se muestra en la **Figura 4**.

Asimismo, es importante resaltar la importancia de haber dopado la matriz de gadolinio con los iones  $Tb^{3+}$  y  $Er^{3+}$ . Este hecho nos permite mantener las propiedades fotoluminiscentes de la matriz a través de procesos de CA; es decir, activando la matriz con luz IR para poder monitorear, en tiempo real, parámetros como la biodistribución, bioacumulación, degradación o eliminación de estos prototipos de nanovacunas en sistemas biológicos sin inducir efectos



**Figura 4.** Diseño de la nanovacuna a base de gadolinio utilizada para generar anticuerpos contra el virus del Zika. a) Los péptidos anclados sobre la nanopartícula; b) generación de anticuerpos por el prototipo de nanovacuna llamado ZK2-UpGO.

negativos o daño a tejido sano por el uso de luz UV o radiación ionizante.

### Conclusiones y perspectivas

Nos gustaría destacar no solamente la importancia que han tenido los lantánidos para el desarrollo tecnológico, sino también la gran contribución que están haciendo en el desarrollo de materiales para el campo biomédico, ambiental y biotecnológico. Asimismo, es importante mencionar las nuevas aplicaciones de los lantánidos en el sector agrícola, donde se vislumbran resultados muy prometedores en el campo de fertilizantes emergentes, inductores de resistencia y promotores de crecimiento, mostrando altos niveles de bioseguridad en la producción de alimentos, salud animal y humana.

#### Luis Hernández-Adame

Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S. C., Secihti.  
ladame@cibnor.mx

#### Gabriela Palestino

Facultad de Ciencias Químicas y Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.  
palestinogabriela@uaslp.mx

### Referencias específicas

- Hernández-Adame, L., A. Méndez-Blas, J. Ruiz-García, J. R. Vega-Acosta, F. J. Medellín-Rodríguez y G. Palestino (2014), "Synthesis, characterization, and photoluminescence properties of Gd:Tb oxysulfide colloidal particles", *Chemical Engineering Journal*, 258:136-145.
- Hernández-Adame, L., N. Cortez-Espinosa, D. P. Portales-Pérez, C. Castillo, W. Zhao, Z. N. Juárez, L. R. Hernández, H. Bach y G. Palestino (2017), "Toxicity evaluation of high-fluorescent rare-earth metal nanoparticles for bioimaging applications", *Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials*, 105(3):605-615.
- Larquet, C. y S. Carencó (2020), "Metal Oxysulfides: From bulk compounds to nanomaterials", *Frontiers in Chemistry*, 8:179.
- Ortega-Berlanga, B., L. Hernández-Adame, C. del Ángel-Olarte, F. Aguilar, S. Rosales-Mendoza y G. Palestino (2020), "Optical and biological evaluation of upconverting Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Tb<sup>3+</sup>/Er<sup>3+</sup> particles as microcarriers of a Zika virus antigenic peptide", *Chemical Engineering Journal*, 385:123414.
- Ortega-Berlanga, B., L. Betancourt-Mendiola, C. del Ángel-Olarte, L. Hernández-Adame, S. Rosales-Mendoza y G. Palestino (2021), "An overview of gadolinium-based oxide and oxysulfide particles: synthesis, properties, and biomedical applications", *Crystals*, 11(9):1094.