

PIEL EN EL SIGLO XXI

THE SKIN IN THE 21ST CENTURY

DR. PEDRO LOBOS B. (1), DR. GONZALO EGUIGUREN L (1)

1. DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email: plobos@clc.cl

RESUMEN

En el campo de la dermatología en los últimos años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cutáneas.

La extensión del tegumento, su gran diversidad celular y su fácil accesibilidad han estimulado la realización de múltiples estudios e investigación. De gran relevancia han sido los que han utilizado células madre mesenquimáticas de la piel, ya que tendrán un gran impacto en la medicina de este siglo en relación al aporte terapéutico que esto implica.

La farmacogenética, que es el estudio del efecto de la variabilidad genética en un individuo para aumentar las posibilidades de una respuesta terapéutica y disminuir las chances de una reacción adversa a drogas, se acerca al ideal de una medicina personalizada y se ha constituido en una realidad en algunas enfermedades de la piel. Finalmente la fotonanodermatología (interface entre fotobiología, dermatología y nanotecnología), es una tecnología que ha crecido rápidamente en el campo de la medicina y especialmente la dermatología, donde tiene aplicaciones múltiples tanto en productos para la protección de la piel, como en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cutáneas.

Palabras clave: Células madre mesenquimáticas, farmacogenética, fotonanodermatología.

SUMMARY

In the dermatology field in the last years, there have been great advances in the diagnosis and treatment of cutaneous diseases. The skin with their large surface and easy accessibility has stimulated the realization of multiple studies and research.

The skin mesenchymal stem cells research is expected to have a great impact on the medicine of the 21st century, specially related with their therapeutic implications.

Pharmacogenetics refers to the study of the genetic variability between patients that is being used to optimize drug efficacy, minimizing toxicity is near the ideal of a personalized medicine and it is being used in some skin diseases. Finally photonanodermatology (interface of photobiology, dermatology and nanotechnology) is a technology that has grown quickly in medicine and specially dermatology, where it has multiple uses in skin protection products and in diagnosis and treatment of skin diseases.

Key words: Mesenchymal stem cells, pharmacogenetics, photonanodermatology.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMÁTICAS DE LA PIEL (CMMP)

Las terapias basadas en células madre han tenido un gran impacto en la medicina del siglo XXI. La piel es y ha sido objeto de estudio en relación

a células madre debido a su extensión y fácil acceso. Aunque inicialmente su estudio se focalizó en células madre del folículo piloso, las de otros linajes han sido recientemente caracterizadas (1, 2) y se estima que la dermis podría contener un reservorio mucho más grande que el conjunto de la epidermis y los folículos pilosos. También el tejido celular subcutáneo es una fuente de células madre estromales con capacidad de diferenciación multipotencial (3, 4). Tanto la dermis como el tejido celular subcutáneo son alternativas promisorias frente a las terapias con células madre de médula ósea, lo que transforma a la dermatología en una disciplina clave en la investigación con CMMP.

Características de las células madre: funcionalmente representan células indiferenciadas que pueden seguir dos caminos: producir una progenie de otras células madre (autoperpetuarse) o dividirse asimétricamente en otra célula madre y una célula transitoria que perdió su capacidad de autoperpetuación y se diferencia en un determinado tipo. La característica más apasionante de las células madre es su plasticidad, es decir la capacidad de diferenciarse en una amplia gama de tipos celulares diferentes de su linaje original o del tipo de tejido de donde proceden.

Ejemplos de diferenciación son: células madre de la médula ósea adulta en múltiples tipos celulares de la piel incluyendo queratinocitos ectodérmicos (5), células madre del tejido adiposo en hepatocitos (6) y células madre dérmicas en neuronas capaces de migrar a la médula espinal después de un traumatismo en animales de experimentación (7). Los mecanismos involucrados en la transformación de las células madres pueden ser múltiples desde transdiferenciación hasta fusión celular.

Evidencia científica que respalda la existencia de CMMP: Toma et al, en el año 2001, fueron los primeros en aislar células madre adultas multipotenciales de la dermis en modelos de ratón y denominaron a estas células "precursores derivados de la piel" (8).

Estas células aparte de generar progenie de origen mesodérmico (adipocitos y células de músculo liso) *in vitro*, también pueden diferenciarse en neuronas, por lo que mostraban características de células madre. Esta célula madre dérmica es susceptible de ser un reservorio autólogo fácilmente accesible en futuros trasplantes. Estos hallazgos han sido confirmados en otros estudios (9-11). Las CMMP han sido capaces de ser injertadas en ratones subletalmente o letalmente irradiados, lo que sugiere su potencial uso en el rescate de la médula ósea, después de la radioterapia (12). Existen otros reportes que describen la diferenciación de las CMMP en células pancreáticas productoras de insulina (13), hepatocitos (10) e incluso en queratinocitos (14), lo que podría indicar el potencial de estas células de sufrir transdiferenciación, aunque se necesitan más estudios para poder confirmar este hecho.

Las CMMP también han demostrado capacidades de diferenciarse *in vitro* en neuronas, células de Schwann y astrocitos, lo que abre perspectivas en el tratamiento de enfermedades neurovegetativas o traumatismos de la médula espinal, a pesar de que los resultados *in vitro*

no necesariamente pueden ser extrapolados a probables respuestas *in vivo* (15, 16). Otro problema también es que, muchas veces, los hallazgos morfológicos no se traducen en una funcionalidad adecuada. Tal es el caso con los experimentos realizados con células tipo neuronas derivadas de CMMP en las cuales el perfil electrofisiológico permaneció inmaduro, probablemente debido a la falta del apoyo de células adicionales (glía) esenciales para alcanzar la maduración (17).

Otros trabajos han demostrado la capacidad de la CMMP aisladas *in vitro* de implantarse en tejido neuronal. Belicchi et al (18) inyectó células multipotentes dérmicas dentro del cerebro de ratones adultos donde se diferenciaron en neuronas inmaduras y astrocitos.

Otros investigadores demostraron en experimentos con ratas, que, después de traumatismos medulares, estas células eran capaces de migrar hacia la médula espinal donde se diferenciaban en células que expresaban marcadores neuronales y gliales (19).

¿Dónde están ubicadas estas células en la dermis? Tres publicaciones usando diseños experimentales encontraron que las células CMMP eran parte de la vaina de tejido conectivo que rodea al folículo piloso (20, 21).

Aplicaciones terapéuticas de las CMMP: debido a que ya las células madre derivadas de médula ósea han demostrado tener muchos beneficios terapéuticos, las CMMP representan un serio competidor especialmente por su fácil acceso y cultivo. Existe una similitud entre las células madre del folículo piloso dérmico y las de la médula ósea, ya que expresan los mismos marcadores de superficie, tienen morfología similar y ambas tienen la capacidad de diferenciarse en varias líneas celulares mesenquimáticas (22).

Las aplicaciones terapéuticas han sido enfocadas en sus propiedades de inmunosupresión (23) o utilizando su capacidad de diferenciación multipotencial en células de linaje mesodérmico (adipogénico, osteogénico y condrogénico) (24).

El estudio de las características inmunosupresoras de las células madre de la médula ósea está muy cerca de ser una realidad en la aplicación clínica. Un producto de células madre para administración endovenosa ha sido utilizado en el tratamiento de la enfermedad injerto *versus* huésped refractaria a corticoides y en la enfermedad de Crohn. Si se demuestra que las CMMP tienen similares propiedades inmunosupresoras se evitaría la necesidad de obtener células madre a partir de la médula ósea. Este mismo producto, que está siguiendo vías de ser aprobado por la FDA, también está siendo estudiado para reparación del tejido pulmonar en pacientes con enfermedad obstructiva crónica. Las células se injertan en el pulmón disminuyendo la fibrosis secundaria al uso de bleomicina (25). También han demostrado un efecto terapéutico importante en pacientes con Lupus eritematoso sistémico refractario a corticoides, mejorando parámetros de función renal, serología y actividad de la enfermedad (26). El éxito, en el campo experimental, al obtener

células neurológicas madre a partir de células madre embrionarias que logran diferenciarse en un 95% en progenitores de neuronas motoras inferiores, abre nuevas perspectivas en cuanto a su posible utilización en el tratamiento del daño medular de diversa etiología y a la eventual utilización de CMMP debido a su potencial de diferenciación neuronal. Las perspectivas de su uso en la curación de heridas, han permitido su evaluación en forma experimental en cerdos y ratones que, aunque han sido a partir de células madre de médula ósea, se están realizando estudios para evaluar la posibilidad de utilización de las CMMP en este campo de la dermatología (27, 28).

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENOMA

Para los clínicos, la promesa de una "medicina personalizada" y drogas específicas para cada individuo representan el ideal de la medicina. Existe una heterogeneidad en los efectos de cada tratamiento en los pacientes: el porcentaje de eficacia neto de las drogas más importantes, dentro de distintas áreas es de sólo un 51.5% (29). Las características genéticas de cada individuo pueden influir en la eficacia y toxicidad de las drogas. La farmacogenética es el estudio de las variaciones inter-individuo en la secuencia del ADN que tiene relación a la respuesta a las drogas especialmente eficacia y toxicidad (30).

El farmacogenoma, por otro lado, provee estudios farmacogenéticos de genes individuales utilizando tecnologías que fueron aplicadas en el Proyecto del Genoma Humano, permitiendo estudios extensos de asociaciones dentro del genoma humano. Las metas del farmacogenoma son optimizar la eficacia de las drogas, minimizando los efectos adversos y facilitando el descubrimiento de drogas nuevas, su desarrollo y aprobación, mientras se intenta reducir su costo (31).

Las tecnologías genómicas están permitiendo tener información acerca de las enfermedades de la piel a un nivel molecular. Sin embargo, todavía se requieren varias etapas para tener una integración total de esta información en la práctica clínica diaria. Se presentará un resumen de los datos farmacogenómicos de tres importantes enfermedades de la piel: psoriasis, dermatitis atópica y melanoma.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que afecta hasta un 2.5% de la población caucásica. Pese a los notables avances en la patogénesis y la disponibilidad que existe hoy en día de nuevos fármacos, un porcentaje significativo de pacientes no responde a tratamientos habituales (32).

La etiología multifactorial de la psoriasis incluye un componente genético complejo no mendeliano. En el cromosoma 6p21 se localiza el alelo HLA-Cw*0602 del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I HLA Cw6, siendo el factor genético determinante de la psoriasis, característica designada como "susceptibilidad a la psoriasis 1" (PSORS1) (33). Sin embargo, debido a la alta incidencia de desequilibrio de ligamiento en esta región, existirían otros genes en PSOR1 relacionados con la enfer-

medad. Adicionalmente, debido a que PSOR1 es la causa de alrededor del 30-50% de las psoriasis familiares, su baja penetrancia (alrededor de un 10%) nos indica que pueden existir otros factores genéticos y medioambientales que estén involucrados (34).

La identificación y caracterización funcional de los alelos de susceptibilidad es prioritario para descubrir blancos moleculares susceptibles de intervención farmacológica, como por ejemplo: IL12B e IL23R. IL-12 induce la diferenciación de las células T CD4 inmaduras hacia células T "helpers" 1 y también activa células "natural killer" IL-23. Por otro lado, ayuda a la proliferación y supervivencia de las células T "helper" 17, que aumentan la producción de IL-17, la cual es responsable de mantener la inflamación crónica (35). Ambas citoquinas son heterodímeros que comparten la misma subunidad IL-12p40, la cual es codificada por el gen IL12B. ABT-874, un anticuerpo monoclonal de interleukina humana 12/23, que bloquea la acción de ambas IL, ha sido muy efectivo y bien tolerado en el tratamiento de la psoriasis en estudios fase II (36). Ustekinumab (CON 1275), un anticuerpo monoclonal humano, dirigido en contra de la subunidad p40 demostró ser efectivo en el tratamiento de la psoriasis en placa en un reciente estudio fase III (37).

La clasificación de la psoriasis a un nivel molecular podría ayudar en el desarrollo de terapias individualizadas. La psoriasis en "placas crónica" (usualmente referida como psoriasis vulgaris (PV)), "gutata", "pustular" (ambas generalizadas y palmo-plantares) y la psoriasis eritrodérmica tienen fenotipos de enfermedad extensamente reconocidos (38). Aunque no existe clara explicación de los mecanismos biológicos, algunos subtipos de psoriasis están asociados a alteraciones genéticas específicas. Por ejemplo, PSORS1 está asociada a PV, e incluso más fuertemente asociada a PG (psoriasis gutata), pero no con la psoriasis palmoplantar (PPP). Esto sugiere que hay diferencias entre PV, GP y PPP, y similitudes entre PG y PV. El desarrollo de cualquiera de los fenotipos de PG o PV podría relacionarse con factores diferentes del locus PSORS1 (39). La identificación de productos génicos específicos con un rol patogénico en PV o PPP permitirá el desarrollo de nuevos fármacos.

Las variaciones genéticas contribuyen a la variabilidad en la edad en que comienza la enfermedad, la severidad de la misma y la respuesta al tratamiento, incluso entre individuos con un fenotipo clínico similar. Tradicionalmente, los pacientes con psoriasis se encuentran divididos en dos grupos: los de comienzo precoz (antes de los 40 años) y los de comienzo tardío (después de los 40 años), que están asociados con el alelo HLA-Cw0602 (40), aunque existen otros polimorfismos que afectan genes de citoquinas asociados a características clínicas y evolutivas en la psoriasis.

El tratamiento tópico para la psoriasis puede ser estudiado en un nivel farmacogenético. Los alelos A y T del polimorfismo de A-1012G de los genes de los receptores de la vitamina D, están asociados con una mejor respuesta al calcipotriol típico (41). Oestreicher ha descrito cambios en la expresión genética en los individuos que responden al tratamiento

con la citoquina inmunomoduladora experimental rhIL-11 o con la ciclosporina, pero no en los pacientes que no responden (41).

En resumen, el entender la función de los genes expresados diferencialmente en la psoriasis y su rol en la susceptibilidad a la enfermedad, fenotipo, severidad y respuesta al tratamiento puede llevarnos al desarrollo de nuevos fármacos que podrían ser más efectivos en subpoblaciones de pacientes, apuntando específicamente a las alteraciones genéticas específicas de los fenotipos psoriáticos.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a un 5-20% de los niños y un 2-3% de los adultos en la población general. Se caracteriza por lesiones ecematosas de la piel que comienzan en la infancia o niñez y están relacionadas frecuentemente con alergias respiratorias (42). La DA es una enfermedad compleja causada tanto por factores genéticos como del medio ambiente, pero estudios en gemelos indican que existe una contribución genética substancial. Estudios de asociación genética han mapeado un número de posibles regiones de susceptibilidad en los cromosomas 1q21 (ATOD2), 3q21 (ATOD1), 5q31-q33 (ATOD6), 13q12-q14 (ATOD5), 17q25 (ATOD4) y 20p (ATOD3) (43). Tradicionalmente el enfoque terapéutico para la DA incluye humectantes, esteroides (tópicos y sistémicos) y agentes inmunodepresores, pero se necesitan nuevos tratamientos ya que las respuestas son variables y las recaídas frecuentes.

La expresión del gen de IL-4, juega un rol crítico en la DA (44). Cambios en las regiones codificantes de IL-13, polimorfismos funcionales en la subunidad alfa del receptor de IL-4 (localizado en el cromosoma 16q12) y una mutación puntual en la región promotora proximal del gen RANTES (regulación en activación, expresión y secreción de T normal), están asociados a un aumento de la producción de RANTES en los pacientes con DA. Los niveles aumentados de IgE pueden estar relacionados con dos polimorfismos en el promotor del gen eotaxin 1 (CCL11). Se ha comprobado que el uso de un antagonista oral para el receptor de eotaxina 1 (YM-344031) inhibe a los antígenos inmediatos y de fase tardía, inducidos por la inflamación cutánea en modelos de ratones (45).

Tacrolimus (FK506), un tratamiento tópico para la DA, suprime la expresión de ambos genes, eotaxin 1 y RANTES en las lesiones de DA en la piel (46). La disfunción de la barrera de la epidermis es un aspecto central en la patofisiología de DA. La filagrina (FLG) es esencial para la formación de la barrera de la piel, y mutaciones nulas en el gen de FLG (R501X y 2282del4) causan la ictiosis vulgaris y una predisposición a tener DA (47). Estos alelos nulos de la FLG son los factores genéticos más comunes que están implicados en la susceptibilidad a tener AD en los individuos europeos. En particular, la pérdida de la función de FLG predispone a los pacientes a un comienzo precoz de la enfermedad, una persistencia severa, y también al asma bronquial que está asociada a DA.

Melanoma

El melanoma es un problema de salud pública muy importante, ya que su incidencia y mortalidad han ido en aumento (48). Esto lo convierte en una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes. Un quinto de los pacientes tendrá enfermedad metastásica (etapa IV), con un índice de supervivencia promedio de 6 meses y menos de un 5% a los 5 años. Actualmente existen dos drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento del melanoma: la dacarbazina, la cual presenta una respuesta clínica solo en el 5-10% de los pacientes y curación en alrededor del 1% (49). Los otros agentes que se han utilizado, especialmente para tratar a los melanomas ya diseminados, son la IL-2 e interferon (IFN- α), que también presentan porcentajes muy bajos de respuesta. Usado en altas dosis el IFN- α ha mostrado resultados contradictorios en la supervivencia general y además causa una toxicidad importante, lo cual reduce la calidad de vida y lleva a una modificación de la dosis en 2 de cada 3 pacientes, lo cual genera cuestionamientos acerca de su uso, especialmente en Europa (50). Para el IFN- α en bajas dosis, existen estudios aleatorios que han reportado un beneficio en relación a las recaídas pero no a la supervivencia general. Un gran número de genes relacionados con el melanoma son regulados por las líneas celulares IFN-sensibles y resistentes, (51) por lo que se han podido generar registros de sensibilidad y resistencia y actualmente existe una matriz para evaluar la respuesta al IFN- $\alpha\beta$.

Se ha alcanzado progreso en el entendimiento de las bases moleculares y genéticas del melanoma. La clasificación clásica del melanoma se basa en cuatro tipos: (acral lentiginoso, de extensión superficial, nodular y lentigo maligna), basado en parámetros clínico-patológicos. Esta clasificación va a ser reemplazada por una clasificación molecular basada en mutaciones, perfiles anormales de expresión genética, vías de señalización y número de copias de genes, para caracterizar al melanoma en forma individual y así guiar nuevas terapias específicas para él.

La vía de señalización Ras/Raf/MEK/ERK regula la proliferación celular del melanoma, en donde ERK está constantemente activado hasta en un 90% de los melanomas (52). Los dos mecanismos más comunes para activar ERK son: mutaciones de ganancia de función ya sea en el oncogen homólogo viral del neuroblastoma RAS (NRAS) y BRAF. El inhibidor multi-quinasa, sorafenib (BAY 43-9006) actúa en el BRAF, el receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR)-2, VEGFR-3, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, (PDGFR)-b, la tirosina quinasa 3 tipo FMS y c-Kit (53). Otro inhibidor de BRAF el CHIR-265, ha sido incluido recientemente en los ensayos clínicos para melanoma (54). Los primeros estudios clínicos mostraron solo una leve mejoría en la monoterapia para el melanoma utilizando sorafenib. De hecho, las drogas no específicas de RAF podrían incluso ser mejores agentes antimelanoma que las drogas específicas para BRAF (55).

El imatinib mesilato (STI-571) es un inhibidor tirosina quinasa de c-kit, PDGFR y BCR-ABL y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica siendo también efectivo en contra de los tumores del estroma gastrointestinal (ESGI) que tienen altos

niveles de expresión de c-kit, existiendo una gran asociación entre mutaciones específicas activantes de c-kit con respuestas clínicas a imatinib (56). Aunque todos los blancos moleculares del imatinib se expresan en los melanomas primarios, c-kit y PDGFR-b normalmente se encuentran reducidos en las lesiones metastásicas (57, 58). Un paciente que respondió a imatinib mesilato tuvo una gran expresión de c-kit en sus metástasis, asociada a la delección del codón 715 del gen c-kit. (59). Aunque el imatinib no ha demostrado ser tan efectivo en el melanoma y tiene una toxicidad considerable, su eficacia en pacientes seleccionados con mutaciones para c-kit y PDGFR, podría ser de interés en futuros estudios.

La utilización de una sola micromatriz puede determinar las vías de activación e indicar cuales combinaciones de drogas pueden ser las más efectivas.

La microdissección vía láser de células de melanoma desde el tejido sano que lo rodea, seguido por la extracción nuclear y amplificación permite la identificación del perfil de genes que se expresan y el estudio del genotipo en mutaciones somáticas (adquiridas por las células del melanoma).

Una de las causas del fracaso de los estudios de fármacos específicos para el tratamiento del melanoma en el pasado, podría atribuirse a la caracterización inadecuada del melanoma, llevando a una menor proporción de pacientes que sí responden al tratamiento y fármacos que fallan, durante la etapa inicial de las pruebas clínicas.

Los patrones farmacogenómicos en la mayoría de las enfermedades dermatológicas son actualmente inadecuados para predecir la respuesta a tratamientos y posibles efectos secundarios. Los trabajos a futuro, por ejemplo, en la psoriasis, debieran incluir la recolección de data genética en las pruebas clínicas, especialmente para los agentes biológicos que apuntan a susceptibilidad específica o genes modificados que producen enfermedades.

FOTONANDERMATOLOGÍA: ES LA INTERFACE ENTRE LA FOTOBIOLOGÍA, DERMATOLOGÍA Y NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología es la exploración de las propiedades de la materia en una escala infinitesimalmente pequeña (1 a 100 o 1000nm) que es un tamaño mayor que átomos y moléculas, pero menor que organelos celulares y virus. La nanoescala es muy importante biológicamente, ya que es el tamaño donde la mayoría de los procesos vivos ocurren. El comportamiento de las sustancias es diferente en nanoescalas en comparación a sus precursores. Ejemplos de nanotecnología son biosensores de menor tamaño que organelos creados a partir de nanotubos cilíndricos de carbón y nanoliposomas con capacidad de llevar drogas a células blanco.

Las aplicaciones de la nanotecnología pueden ser divididas en aquellas enfocadas en productos de consumo, las utilizadas en pruebas de diagnóstico y las de aplicación terapéutica.

Consumo:

Superficies autolimpiadoras (S.A): las que utilizan nanotecnología han sido desarrolladas con gran rapidez, oxidan la materia orgánica y la detoxifican utilizando no solo la luz UV, sino también el espectro visible. Su diseño se logró en parte gracias al estudio del efecto Lotus (60, 61). La planta de la flor del Loto es inmóvil y realiza la fotosíntesis y el intercambio con el aire a partir de una amplia superficie encerada, que puede ser bloqueada si el polvo se acumula a través del tiempo. Su superficie inclinada superhidrofóbica está formada por nanopilares que contienen nanoespinas. Estas suspenden las gotas de agua de la humedad atmosférica manteniéndolas en forma de microesferas que ruedan a través de la hoja y caen llevando consigo partículas de polvo y desechos.

Similarmente las S.A están formadas por nanopilares de dióxido de titanio y dióxido de vanadio que son altamente oxidativos en la presencia de luz ultravioleta, lo que permite eliminar fácilmente microorganismos en presencia de luz UV. Estos sistemas están siendo utilizados en medicina para esterilizar salas, equipos y en prótesis.

Bloqueadores solares: constituyen la base de la fotoprotección en dermatología, la mayoría contienen filtros físicos ya que tienen un amplio espectro de fotoprotección UVB y UVA. Estos han sido difíciles de formular en vehículos no oleosos dejando un residuo blanco poco aceptable cosméticamente. El poder fabricarlos en forma de nanopartículas con una mayor relación superficie-volumen y la presencia de oxígeno polar en su superficie ha mejorado la solubilidad y la posibilidad de formularlo con diferentes combinaciones de productos. Las pequeñas partículas están mejor empaquetadas cubriendo mejor y más homogéneamente la superficie cutánea, produciendo una adecuada oclusión y mejorando la función de barrera cutánea. Han sido recubiertas para protegerlas del daño oxidativo, esto debido a preocupaciones acerca de su mayor reactividad. No está totalmente aclarado que puedan tener una toxicidad sistémica, debido a su posibilidad potencial de penetrar la epidermis (62, 63).

Diagnóstico de enfermedades de la piel:

Los aparatos para diagnóstico serán pequeños (en el nivel de organelos celulares), rápidos, altamente sensibles y específicos y requerirán de mínimas cantidades de material analítico y sin duda desplazaran los métodos de diagnóstico actuales tales como biopsias, cultivos de tejidos y hongos, exámenes de sangre e imágenes. A modo de ejemplo se revisarán sistemas de distribución ópticos y puntos cuánticos, ambos aún en etapa de desarrollo.

Sistemas ópticos: Los sistemas de distribución óptica están siendo utilizados actualmente para monitorizar la respiración en ropa común impregnada con fibras optoelectrónicas (64). También han sido utilizados para captar imágenes como los experimentos de Sorin y colaboradores (65, 66), utilizando fibras submilimétricas que contienen anillos en forma de nidos con materiales semiconductores de 100nm sensibles a la luz. Estos materiales están incluidos en polímeros insulados y son

capaces de convertir señales eléctricas en imágenes una vez expuestos a la luz.

Estos pueden ser utilizados en trajes ópticos para mapeo de nevos y para calcular en forma precisa la superficie y extensión de ciertas enfermedades de la piel como: psoriasis, dermatitis atópica y micosis fungoides. En estas enfermedades inflamatorias pueden detectar cambios en la temperatura en los sitios afectados y podrían crear un flujo reverso en los sitios afectados para entregar luz UV lo que tendría implicancias terapéuticas. De tal manera el paciente podría utilizar este traje óptico durante la noche o en el día (en forma de ropa interior) y estar recibiendo el tratamiento.

Puntos cuánticos: son nanoestructuras semiconductoras altamente fluorescentes cuyo espectro de absorción y emisión puede ser sintonizado en un amplio rango de frecuencias desde infrarrojo a ultravioleta. Son intensamente brillantes y su fluorescencia es estable y permanece por tiempos prolongados. Cuando se acoplan covalentemente con moléculas receptoras su fluorescencia cambia frente a la presencia o ausencia de un ligando afín. Estas propiedades han sido utilizadas en la clasificación de biomarcadores proteicos en el cáncer de mama así como en la cuantificación subpicomolar de proteínas (67). La luz láser reflejada en un punto cuántico resulta en un espectro de emisión individualizado que varía dependiendo de su estado basal o si está acoplado a un ligando. Este método ha sido aplicado en la localización tumoral, sin necesidad de utilizar trazadores radioactivos o tintas azules. También ha sido utilizado en estudios de ganglio centinela en cáncer pulmonar, gástrico y de mama en vivo y en tiempo real (68, 69). Las imágenes tumorales es un campo en el cual las nanoestructuras son cada vez más útiles. Las nanopartículas fluorescentes son capaces de formar un perfil con biomarcadores tumorales mediante la conjugación de anticuerpos y detectar múltiples genes mediante hibridación *in situ* (70). Estas técnicas pueden ser utilizadas en la identificación de diferentes tipos de tumores incluyendo imágenes de banda angosta cerca de la radiación infraroja para resección quirúrgica y resonancia magnética guiada (71). Las ventajas son en el diagnóstico, identificación y etapificación de tumores con gran rapidez, eficiencia y menos toxicidad. La penetración de los puntos cuánticos depende del tipo, forma y tamaño, además de la carga, condición de la piel y textura del núcleo y envoltura y se produce a través del espacio intercelular de los corneocitos y dentro de la bicapa lipídica (72). Los puntos cuánticos también han sido utilizados en la fototermólisis selectiva y podrían ser útiles en el tratamiento de las cicatrices (73). Finalmente la tecnología de cómo crear y utilizar puntos cuánticos en aplicaciones clínicas esta recién empezando, pero crece a gran velocidad, por lo que se esperan avances significativos en el futuro cercano.

Biosensores:

Resonancia de plasmón de superficie (RPS): se basa en la generación de plasmones en una superficie. Los plasmones son oscilaciones de electrones libres propagadas paralelamente en la interface metal-medio lo que permite medir los cambios en el índice de refracción de la superficie del

sensor (74). La habilidad de la RPS de detectar irregularidades subnanométricas en las superficies ha llevado a una multitud de aplicaciones que incluyen detección de absorción molecular por polímeros, ácidos nucleicos y proteínas, tamizaje de anticuerpos contra aminoácidos nucleofílicos, análisis de biomoléculas, detección de glucosa sanguínea en mezclas complejas como fluido intersticial entre otras (75). Requiere de una muestra muy pequeña y los resultados son en tiempo real. Se pueden detectar átomos, moléculas, toxinas y patógenos. Ha sido utilizado para detectar herpes simplex y varicela-zoster y para seguir en tiempo real cambios moleculares y celulares en la progresión de piel prelesional a lesional, como también en la producción de corneodesmosina en la diferenciación epidérmica (76, 77).

La RPS es una técnica muy versátil que tiene un potencial incalculable para utilización tanto en el campo médico como de laboratorio. Es rápido, en tiempo real y una técnica analítica sin marcaje (label-free). Es suficientemente compacto para aplicaciones portátiles y requiere pocos componente desechables.

Terapia:

Nanocapas de oro: las nanopartículas de oro tienen propiedades ópticas únicas basadas en sus características de tamaño, forma y grosor. En la nanoescala estas nanopartículas de oro producen el fenómeno de RPS, el cual es extremadamente poderoso principalmente al ser estimulado por luz incidente produciendo el fenómeno de fototermólisis utilizado en la destrucción de tumores. Estas nanopartículas pueden ser sintonizadas en determinadas longitudes de onda con un contraste óptimo entre la hemoglobina y la nanocapa, son inertes, bioconjugables y con gran capacidad de penetración y retención en los tumores. Wei et al (78) fabricó nanocapas de oro de 40 nm para fototermólisis optimizadas para un peak de resonancia en el rango cerca del infrarrojo a 808 nm. Las partículas fueron cubiertas en polietilenglicol para hacerlas solubles en solución salina y finalmente cubiertas por la hormona estimulante de melanocitos para ser absorbidas por el tejido tumoral. Ratones fueron implantados con melanoma y después irradiados con un laser de 808 nm. El calentamiento de las nanopartículas produjo la destrucción selectiva del tumor sin dañar al tejido subyacente.

Debido a que el tejido normal no se ve afectado la fototermólisis selectiva guiada por nanocapas promete ser muy útil en el tratamiento de tumores cutáneos con bordes mal definidos y hasta una profundidad de varios centímetros como ha sido demostrado en estudios de fototermólisis en el cáncer de mama (79).

Entrega de drogas utilizando nanopartículas:

La más frecuente aplicación de la nanotecnología en dermatología es en la construcción y manipulación de nanopartículas. Las ventajas de estos nanovehículos son enormes: pequeño tamaño, propiedades de superficie adaptables, elección de la solubilidad y multifuncionalidad (80, 81). Las nano partículas se dividen en 2 grandes categorías: aquellas con moléculas orgánicas como su principal componente estructural (liposomas, dendrímeros, nanotubos, entre otros), y aquellas que tiene una

estructura nuclear o una cubierta de elementos inorgánicos. Mediante cambios en el núcleo o la cubierta (que define las características como fluorescencia o propiedades ópticas, magnéticas y electrónicas) es posible desarrollar una variedad prácticamente infinita de aplicaciones. Se han utilizado especialmente en estabilización de drogas, secuestro de drogas, control en la velocidad de liberación de drogas y seguimiento de drogas. Las ventajas en la entrega de nanodrogas son múltiples: disminución de la toxicidad en tejidos saludables, aumento de la estabilidad, aumento en su potencia y eficacia, aumento en la captación tisular y celular, control de todas las etapas, solubilidad óptima y la capacidad de

atravesar diversas barreras biológicas. Algunas desventajas que están siendo evaluadas son: riesgo de agregación durante el almacenamiento y transporte, potencial de desarrollar una respuesta inmune y ser eliminadas del organismo o directamente mediante el sistema reticuloendotelial. El cubrirlas con polímeros ha disminuido estos riesgos así como la posibilidad de aglutinación. Actualmente están siendo creadas numerosas nanopartículas susceptibles de entregar drogas frente a una gran variedad de estímulos (luz, ultrasonido, electricidad, temperatura, magnetismo, etc.) con la implicancia que eso producirá en el futuro tratamiento de las enfermedades de la piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem cell fate determination. *Nature* 2002; 416:854-60.
2. Osawa M, Egawa G, Mak SS, Moriyama M, Freter R, Yonetani S et al. Molecular characterization of melanocyte stem cells in their niche. *Development* 2005;132:5589-99.
3. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue derived stem cells. *Keio J Med* 2005;54:132-41.
4. Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells-basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells*. 2007;25:818-827.
5. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008;180:2581-2587.
6. Taléns-Visconti R, Bonora A, Jover R, Mirabet V, Carbonell F, Castell JV, et al. Human mesenchymal stem cells from adipose tissue: differentiation into hepatic lineage. *Toxicol In Vitro*. 2007;21:324-329.
7. Kruse C, Bodó E, Petschnik AE, Danner S, Tiede S, Paus R. Towards the development of a pragmatic technique for isolating and differentiating nestin-positive cells from human scalp skin into neuronal and glial cell populations: generating neurons from human skin?. *Exp Dermatol*. 2006;15:794-800.
8. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*. 2001;3:778-784.
9. Chen FG, Zhang WJ, Bi D, Liu W, Wei X, Chen FF, et al. Clonal analysis of nestin(-) vimentin(+) multipotent fibroblasts isolated from human dermis. *J Cell Sci*. 2007;120:2875-2883.
10. Lysy PA, Smets F, Sibille C, Najimi M, Sokal EM. Human skin fibroblasts: from mesodermal to hepatocyte-like differentiation. *Hepatology*. 2007;46:1574-1585.
11. Lorenz K, Sicker M, Schmelzer E, Rupf T, Salvetter J, Schulz-Siegmund M, et al. Multilineage differentiation potential of human dermal skin-derived fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2008;17:925-932.
12. Shi CM, Cheng TM, Su YP, Mai Y, Qu JF, Ran XZ. Transplantation of dermal multipotent cells promotes the hematopoietic recovery in sublethally irradiated rats. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2004;45:19-24.
13. Shi CM, Cheng TM. Differentiation of dermis-derived multipotent cells into insulin-producing pancreatic cells in vitro. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2550-2552.
14. Crigler L, Kazhanie A, Yoon TJ, Zakhari J, Anders J, Taylor B, et al. Isolation of a mesenchymal cell population from murine dermis that contains progenitors of multiple cell lineages. *FASEB J*. 2007;21:2050-2063.
15. Gingras M, Champigny MF, Berthod F. Differentiation of human adult skin-derived neuronal precursors into mature neurons. *J Cell Physiol*. 2007;210:498-506.
16. McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, Midha R, Miller FD. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and demyelinated nervous system. *J Neurosci*. 2006;26:6651-6660.
17. Fernandes KJ, Kobayashi NR, Gallagher CJ, Barnabé-Heider F, Aumont A, Kaplan DR, et al. Analysis of the neurogenic potential of multipotent skin-derived precursors. *Exp Neurol*. 2006;201:32-48.
18. Belicchi M, Pisati F, Lopa R, Porretti L, Fortunato F, Sironi M, et al. Human skin-derived stem cells migrate throughout forebrain and differentiate into astrocytes after injection into adult mouse brain. *J Neurosci Res*. 2004;77:475-486.
19. Gorio A, Torrente Y, Madaschi L, Di Stefano AB, Pisati F, Marchesi C, et al. Fate of autologous dermal stem cells transplanted into the spinal cord after traumatic injury (TSCI). *Neuroscience*. 2004;125:179-189.
20. Jahoda CA, Whitehouse J, Reynolds AJ, Hole N. Hair follicle dermal cells differentiate into adipogenic and osteogenic lineages. *Exp Dermatol*. 2003;12:849-859.
21. Lako M, Armstrong L, Cairns PM, Harris S, Hole N, Jahoda CA. Hair follicle dermal cells repopulate the mouse hematopoietic system. *J Cell Sci*. 2002;115:3967-3974.
22. Fritz V, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: an emerging tool for cancer targeting and therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:32-42.
23. Siegel G, Schäfer R, Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Transplantation*. 2009;87(9 Suppl):S45-S49.
24. Arthur A, Zannettino A, Gronthos S. The therapeutic applications of multipotential mesenchymal/stromal stem cells in skeletal tissue repair. *J Cell*

Physiol. 2009;218:237-245.

25. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8407-8411.
26. Sun L, Akiyama K, Zhang H, Yamaza T, Hou Y, Zhao S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells*. 2009;27:1421-1432.
27. Nakagawa H, Akita S, Fukui M, Fujii T, Akino K. Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Br J Dermatol*. 2005;153:29-36.
28. Stoff A, Rivera AA, Banerjee SN, Moore ST, Numnum MT, Espinosa-de-Los-Monteros A, et al. Promotion of incisional wound repair by human mesenchymal stem cell transplantation. *Exp Dermatol*. 2009;18:362-369.
29. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7: 201-204.
30. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics. London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 2002.
31. Mohrenweiser H W. Pharmacogenomics: pharmacology and toxicology in the genomics era. In: Rothstein M A, ed. *Pharmacogenomics. Social, Ethical, and Clinical Dimensions*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2003: 31.
32. León A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 617-632.
33. Nair R P, Stuart P E, Nistor I et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006: 78:827851.
34. Elder J T, Nair R P, Henseler T et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1447-1454.
35. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1 / T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13:139-145.
36. Kimball A B, Gordon K B, Langley R G et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12 / 23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; 144: 200-207.
37. Leonardi C L, Kimball A B, Papp K A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 / 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-1674.
38. Griffiths C E, Christophers E, Barker J N et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-262.
39. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-632.
40. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.
41. Halsall J A, Osborne J E, Pringle J H, Hutchinson P E. Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 349-355.
42. Bowcock A M, Cookson W O. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 43-55.
43. Forrest S, Dnnn K, Elliott K et al. Identifying genes predisposing to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 105: 1066-1070.
44. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 1998; 35: 502-504.
45. Suzuki K, Morokata T, Morihira K et al. In vitro and in vivo characterization of a novel CCR3 antagonist, YM-344031. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 1217-1223.
46. Park C W, Lee B H, Han H J, Lee C H, Ahn H K. Tacrolimus decreases the expression of eotaxin, CCR3, RANTES and interleukin-5 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1173-1181.
47. Palmer C N, Irvine A D, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-446.
48. Lens M B, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 179-185.
49. Serrone L, Zeuli M, Segal F M, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Res* 2000; 19: 21-34.
50. Eggermont A M. Surgical management of primary and metastatic melanoma: what we have learned from randomized trials [Abstract]. *Melanoma Res* 2001; 11 (Suppl. 1): 61.
51. Certa U, Wilhelm-Seiler M, Foser S, Broger C, Neeb M. Expression modes of interferon-alpha inducible genes in sensitive and resistant human melanoma cells stimulated with regular and pegylated interferon-alpha. *Gene* 2003;315: 79-86.
52. Cohen C, Zavala-Pompa A, Sequeira J H et al. Mitogen-activated protein kinase activation in an early event in melanoma progression. *Clin Cancer Res* 2002;8: 3728-3733.
53. Wilhelm S M, Carter C, Tang L, Wilkie D et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf / MEK / ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109.
54. Allen A R. Is RAF inhibition beneficial in malignant melanoma: testing the hypothesis. *Ann Oncol* 2006; 17: 31.
55. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445: 851-857.
56. Heinrich M C, Corless C L, Demetri G D et al. Kinase mutations imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349.
57. Lassam N, Bickford S. Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. *Oncogene* 1992; 7: 51.
58. Natali P G, Nicotra M R, Winkler A B, Cavaliere R, Bigotti A, Ullrich A. Progression of human cutaneous melanoma is associated with loss of expression of c-kit protooncogene receptor. *Int J Cancer* 1992; 52: 197.
59. Eton O, Billings L, Kim K et al. Phase II trial of imatinib mesylate (STI-571) in metastatic melanoma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: [abstract 7528].
60. Koch K, Barthlott W. Superhydrophobic and superhydrophilic plant surfaces: an inspiration for biomimetic materials. *Phil Trans R Soc A* 2009; 367:

1487-1509.

- 61.** Wu W, Zhu Q, Qing F, Han CC. Water repellency on a fluorine-containing polyurethane surface: toward understanding the surface self-cleaning effect. *Langmuir* 2009; 25: 17-20.
- 62.** Choksi AN, Poonawalla T, Wilkerson MG. Nanoparticles, a closer look at their dermal effects. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 475-481.
- 63.** Nasir A. Dermatologic toxicity of nanoengineered materials. *Arch Dermatol* 2008; 144: 253-254.
- 64.** D'Angelo LT, Weber S, Honda Y, Thiel T, Narbonneau F, Luth TC. System for respiratory motion detection using optical fibers embedded into textiles. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008: 3694-3697.
- 65.** Sorin F, Shapira O, Abouraddy AF, et al. Exploiting the collective effects of optoelectronic devices integrated into a single fiber. *Nano Lett* 2009; 9: 2630-2635.
- 66.** Sorin F, Abouraddy AF, Orf N, et al. Multimaterial photodetecting fibers: a geometric and structural study. *Adv Mater* 2007; 19:3872-3877.
- 67.** Yezhelyev M. Emerging use of nanoparticles in diagnostics and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 656-657.
- 68.** Iga AM, Robertson JH, Winslet MC, Seifalian AM. Clinical potential of quantum dots. *J Biomed Biotechnol* 2007; 2007.
- 69.** Pons T, Pic E, Lequeux N, et al. ACS cadmium-free CuInS₂/ZnS quantum dots for sentinel lymph node imaging with reduced toxicity. *Nano* 2010; 4: 2531-2538.
- 70.** Yezhelyev M. Emerging use of nanoparticles in diagnostics and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 656-657.
- 71.** Puvanakrishnan P, Park J, Diagaradjane P, et al. Near-infrared narrow-band imaging of gold/silica nanoshells in tumors. *J Biomed Opt* 2009; 14: 024044.
- 72.** Jeong SH. Assessment of penetration of quantum dots through in vitro and in vivo human skin using the human skin equivalent model and the tape stripping method. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 612-615.
- 73.** He R. Preparation of fluorescence ethosomes based on QD and their skin scar penetration properties. *Mater Lett* 2009; 63:1662-1664.
- 74.** Aslan K. Plasmon light scattering in biology and medicine: new sensing approaches, visions, and perspectives. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 9: 538-544.
- 75.** Hutter E, Fendler J. Exploitation of localized surface plasmon resonance. *Adv Mater* 2004; 16: 1685-1706.
- 76.** Homola J. Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species. *Chem Rev* 2008; 108:462-493.
- 77.** Caubet C. Homo-oligomerization of human corneodesmosin is mediated by its N-terminal glycine loop domain. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 747-754.
- 78.** Wei L, Xiong C, Zhang G, et al. Targeted photothermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 876-886.
- 79.** Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 13549-13554.
- 80.** Al-Kassas R, Donnelly RF, McCarron PA. Aminolevulinic acid-loaded Witepsol microparticles manufactured using a spray congealing procedure: implications for topical photodynamic therapy. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1125-1135.
- 81.** You J, Zhang G, Li C. Exceptionally high payload of doxorubicin in hollow gold nanospheres for near-infrared light-triggered drug release. *ACS Nano* 2010; 4: 1033-1041.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.