

# ¡ENCÍENDALO!

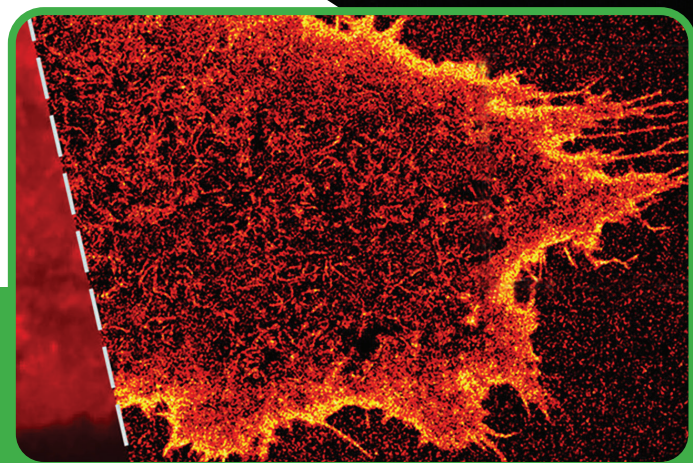
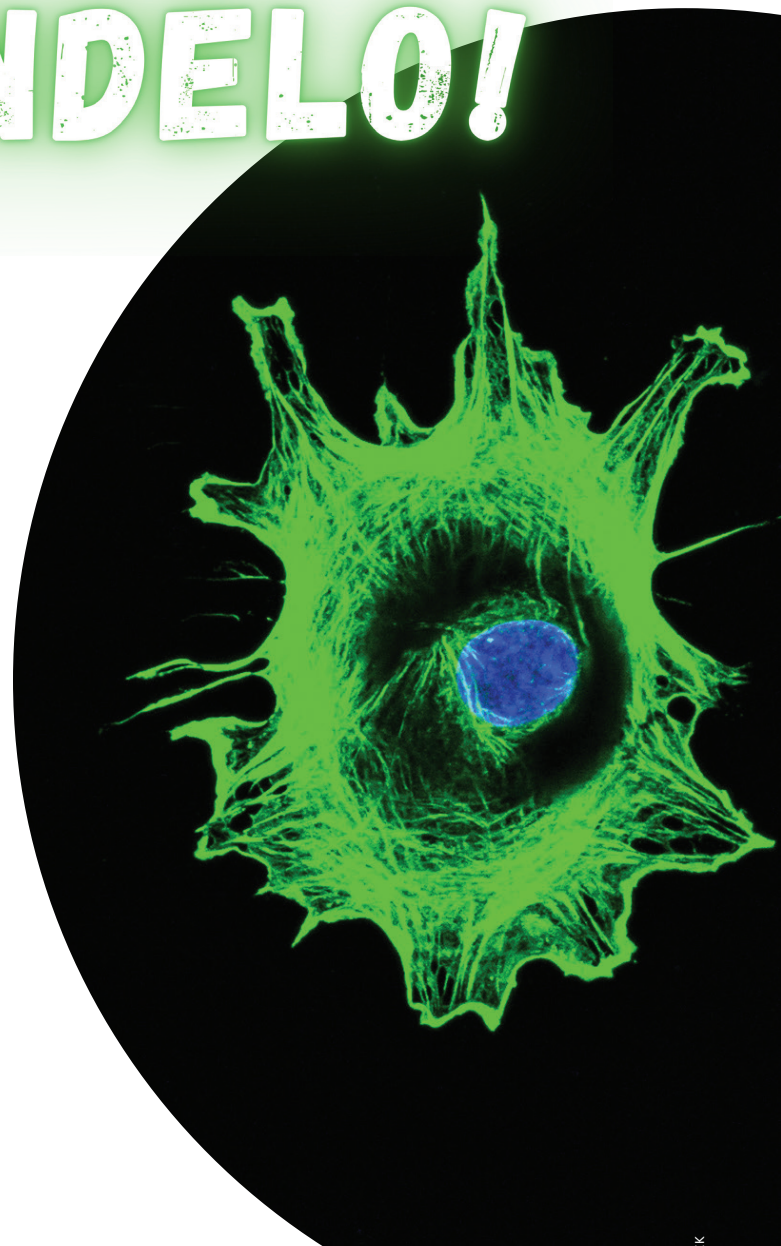
Por XiaoZhi Lim

**L**os médicos de hoy en día tienen muchas maneras de mirar dentro del cuerpo humano. Las máquinas de rayos X nos muestran huesos rotos, las ecografías monitorean a los fetos en el útero, y las tomografías computarizadas (CT, por sus siglas en inglés) y las resonancias magnéticas (MRI, por sus siglas en inglés) pueden revelar tejidos blandos dañados, desde apéndices rotos hasta tumores cerebrales.

Por muy beneficiosas que sean muchas de estas herramientas de diagnóstico, tienen algunas consecuencias.

Los fotones de alta energía utilizados en algunas de estas pruebas pueden dañar las células sanas. Por esta razón, muchos químicos de todo el mundo están trabajando arduamente para desarrollar un enfoque diferente para la bioimagen: uno basado en longitudes de onda de luz visible, menos dañinas. Para lograrlo, los químicos están diseñando y sintetizando muchas moléculas y materiales diferentes que emiten luz fluorescente.

“Con la fluorescencia se puede ver directamente lo que está sucediendo, especialmente bajo un microscopio”, dice Xiaogang Liu, químico de la Universidad de Tecnología y Diseño de Singapur. Una ventaja particular de la bioimagen por fluorescencia es que nuestros ojos son muy sensibles a la luz visible, dice Liu.



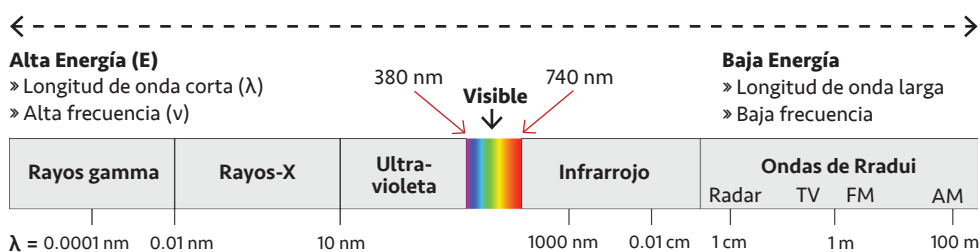
Una célula humana viva de la línea HeLa teñida con un nuevo tinte fluorescente para lograr una resolución superior. A la izquierda de la línea discontinua se muestra una superposición de un tinte más tradicional, a la derecha, un tinte fluorescente avanzado.

Figura reproducida con autorización de "Journal of the American Chemical Society", 2019, 141, 14491-14495.

SHUTTERSTOCK

JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

## ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO



Ya sea la pantalla de nuestra computadora, nuestro televisor o una película, nuestros ojos pueden distinguir fácilmente entre la resolución estándar y la de alta definición. La resolución de alta definición de la bioimagen por fluorescencia permite a los científicos ver células realmente pequeñas, o incluso características diminutas de células, bajo un microscopio.

Usando tintes fluorescentes, podemos rastrear células y fluidos a medida que se mueven o cambian, "y luego podemos grabar una película", señala Eva Hemmer, química de la Universidad de Ottawa. "No podemos hacer eso con una resonancia magnética, una tomografía computarizada o una exploración de rayos X".

### HACER BRILLAR A LAS MOLÉCULAS

Los materiales fluorescentes son omnipresentes, como los familiares tubos largos de las bombillas fluorescentes o los puntos cuánticos. Otro material fluorescente ganador del Nobel es la proteína fluorescente verde (GFP, por sus siglas en inglés) aislada por primera vez de las medusas en la década de 1960.

Pero estas dos clases de materiales fluorescentes son limitadas cuando se trata de obtener imágenes de tejido humano o del cuerpo humano. "No podemos inyectar puntos cuánticos en nuestro cuerpo ni modificar nuestro ADN para producir GFP", afirma Liu. Por ello, los químicos han trabajado arduamente para diseñar moléculas y nanopartículas fluorescentes que sean más biocompatibles y fáciles de utilizar.

Afortunadamente, la fluorescencia no es una característica rara; se produce de forma natural en muchas moléculas orgánicas pequeñas. Un ejemplo clásico se puede encontrar en el agua tónica, afirma Liu. El agua tónica contiene la molécula quinina, que brilla con un color cian brillante (azul verdoso) cuando se expone a la luz ultravioleta.

Las moléculas no brillan por sí solas y no todas producen brillo. En primer

lugar, para producir luz, una molécula debe absorber energía. Normalmente, los tintes fluorescentes absorben luz de mayor energía en el espectro electromagnético, como la luz ultravioleta invisible. Parte de la energía absorbida por el electrón excitado se pierde cuando los átomos se sacuden o vibran y, luego, cuando el electrón vuelve al estado fundamental, se emite luz de menor energía, como la luz visible.

Los químicos dirían que las moléculas se "excitan" desde su estado fundamental a medida que absorben la luz ultravioleta, y luego se "relajan" y vuelven a su estado fundamental brillando, o produciendo luz visible.

Tener la estructura adecuada es vital para la emisión de luz. Después de que las moléculas se excitan, pueden desprenderse del exceso de energía ya sea liberando calor o luz. "Si un tinte es muy flexible, muy blando, tendrá muchas vibraciones después de pasar al estado excitado", explica Liu. "Este tipo de tinte liberará demasiada energía en forma de calor".

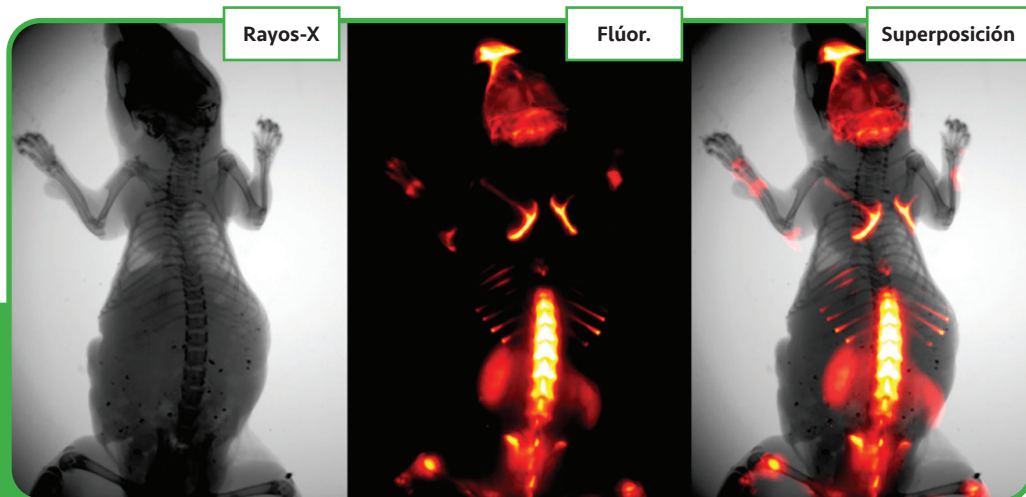
Las moléculas que desprenden su energía de excitación en forma de luz en lugar de calor tienden a ser rígidas o confinadas, lo que significa que no pueden relajarse fácilmente vibrando y liberando calor. En cambio, se ven obligadas a relajarse emitiendo luz y brillan.

### BRILLANDO COMO UNA MULTITUD

Un diseño líder de tintes fluorescentes se originó en el laboratorio de Ben Zhong Tang en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong hace décadas. Estas moléculas tienen forma de rotores o molinos de viento, y llevan "cuchillas" o "paletas" que tienen cierta flexibilidad para girar. Por accidente, Tang y sus estudiantes descubrieron que estas moléculas brillaban intensamente cuando se concentraban en gran cantidad. En espacios reducidos, los movimientos de las moléculas se restringían, lo que a su vez las obligaba a emitir su energía en forma de luz y no de calor o movimiento. Los investigadores denominaron a este fenómeno emisión inducida por agregación (AIE, por sus siglas en inglés) y a las moléculas se les dio un nombre: "AIE-gens".

Pero por sí solos, los "AIE-gens" no son muy útiles en entornos biomédicos. "Eso se debe a que son hidrofóbicos y, por lo tanto, no se disuelven fácilmente en agua", dice Jax Lee, cofundador de NanoLumi, una empresa emergente con sede en Singapur que fabrica materiales fluorescentes.

Para convertir una molécula en un producto útil para la bioimagen, los investigadores de NanoLumi empaquetan los "AIE-gens" en nano-



Se inyectó en un ratón una sonda de fluorescencia que emite luz infrarroja cercana. Las regiones esqueléticas que absorbieron la sonda se pueden visualizar con una cámara infrarroja sin cortar al ratón.

cápsulas biocompatibles. Estas capas son hidrofóbicas (rechazan el agua) en el interior para contener los "AIE-gens", e hidrofílicas (aman el agua) en el exterior, para que puedan entrar en las células biológicas. El resultado son nanopartículas ultrabrillantes, que los investigadores llaman puntos-AIE.

Al empaquetar estos tintes en nanocápsulas se ayuda a estabilizarlos para que brillen durante períodos más largos. Además, las capas pueden estar "decoradas" con grupos que los envían a sitios específicos dentro del cuerpo. Los tintes fluorescentes deben teñir solo objetivos específicos de interés, como ciertas proteínas, membranas o tumores. "No queremos que el tinte llegue a todas partes, solo al objetivo que nos interesa", dice Liu.

### MÁS ALLÁ DE LA PIEL

Sin embargo, para obtener imágenes directamente a través de la piel, los científicos no pueden confiar realmente en los tintes fluorescentes que se excitan con la luz ultravioleta y emiten luz visible. Ninguno de estos dos tipos de luz puede atravesar la piel, y la luz ultravioleta es dañina para ella.

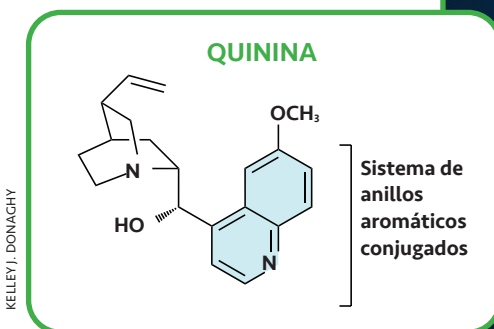
"Los seres humanos estamos compuestos principalmente de agua, tejido, piel, grasa y todo tipo de músculos", afirma Hemmer. "Todo esto puede absorber la luz, por lo que los químicos necesitan crear tintes que funcionen en un rango de longitudes de onda más adecuado".

Ese rango resulta estar en la región del infrarrojo cercano, es decir, la luz que tiene longitudes de onda de aproximadamente 1,000 nanómetros (nm) a aproximadamente 2,000 nm, que está muy cerca de

la región visible pero justo fuera de lo que podemos ver, según Hemmer.

Pero la luz del infrarrojo cercano contiene menos energía que la luz ultravioleta o visible; recuerde, la longitud de onda y la energía son inversamente proporcionales ( $E = hc/\lambda$  donde E es la energía, h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz y  $\lambda$  es la longitud de onda): las longitudes de onda de luz más largas significan una energía menor. El desafío ahora es encontrar elementos que emitan fluorescencia cuando se expongan a este rango de longitudes de onda. Para crear el brillo visible deseado utilizando luz de menor energía de la región infrarroja, los químicos recurrieron a un grupo de elementos cerca del final de la Tabla Periódica, los lantánidos.

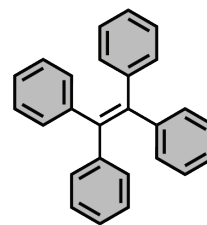
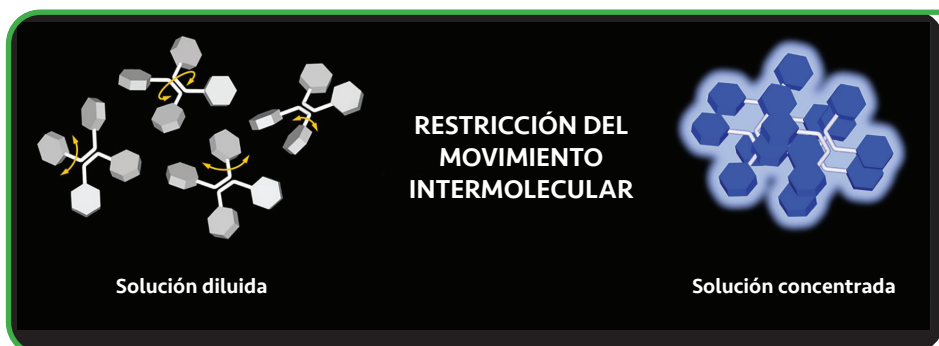
"Los elementos lantánidos son muy especiales", dice Hemmer. Mientras que otros materiales fluorescentes generalmente se excitan solo una vez antes de relajarse, los lantánidos, debido a su estructura electrónica inusual, pueden excitarse de



La quinina se añadió originalmente al agua tónica como agente antipalúdico.

SHUTTERSTOCK

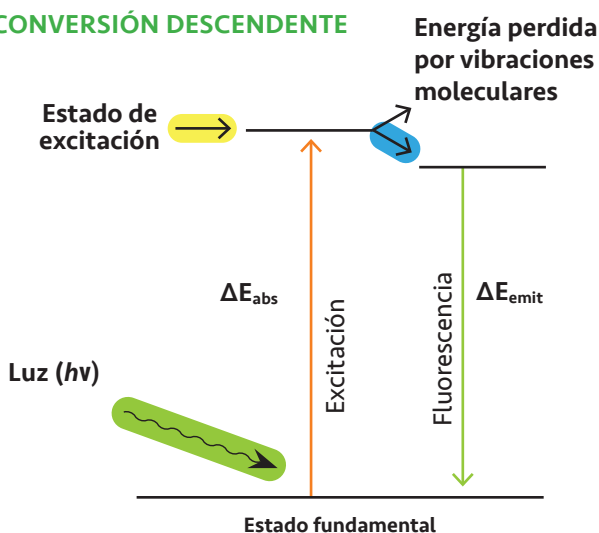
KELLEY J. DONAGHY/ACS APPLIED BIO MATERIALS



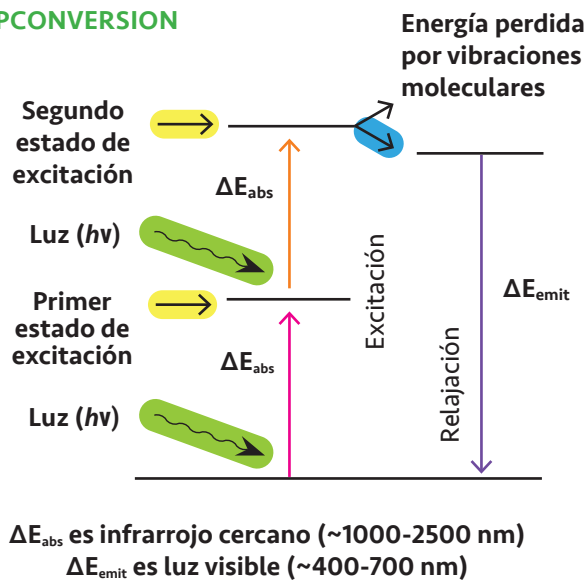
**Tetrafeniletileno**

El tetrafeniletileno (TPE) tiene movimiento libre a baja concentración (flechas amarillas). Pero cuando se concentra, el TPE se compacta y los movimientos intermoleculares se restringen. Entonces, cualquier molécula de TPE excitada debe emitir su energía de excitación como energía luminosa. La figura se reproduce con permiso de ACS Appl. Bio Mater. 2018, 1, 6, 1768–1786, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbm.8b00600>.

**CONVERSIÓN DESCENDENTE**



**UPCONVERSION**



KELSEY CASSELBURY

manera gradual.

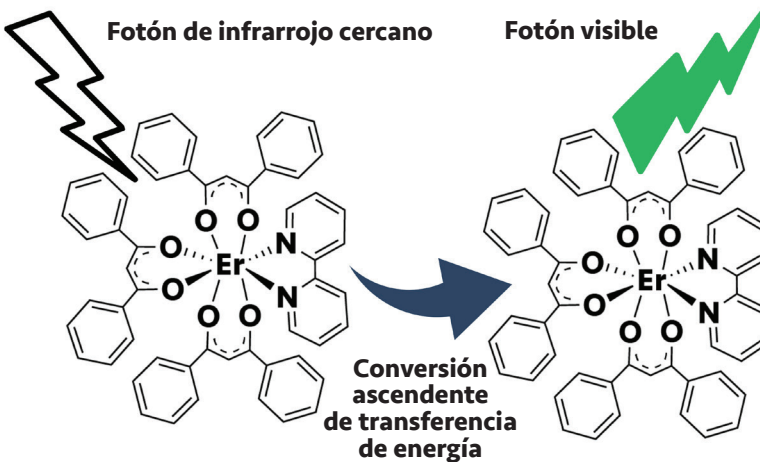
Hemmer compara este proceso de excitación con una persona que da un pequeño paso por una escalera y luego espera una pequeña fracción de un segundo antes de dar otro paso. En otras palabras, los lantánidos pueden excitarse dos veces, o incluso más veces, y su energía de excitación se suma. Cuando se liberan, la energía emitida suele ser de mayor energía y longitudes de onda más cortas.

Este proceso se conoce como conversión ascendente, porque la energía que se absorbe comienza en longitudes de onda más largas (infrarrojo cercano de 1,000 nm a 2,500 nm) y energía más baja, pero luego se emite a energía más alta, longitud de onda más corta (visible de 400 nm a 700 nm). La energía de la luz se convierte en energía más alta en lugar de convertirse en energía más baja en los sistemas de absorción-emisión más tradicionales.

Los químicos ya están pensando en diseñar nanopartículas multipropósito que respondan de manera diferente a diferentes desencadenantes. "Es la misma nanopartícula, pero podría usarse para diagnósticos o como agente terapéutico", dice Hemmer. Sin embargo, todavía queda mucha investigación por hacer.

Sería necesario diseñar nuevos dispositivos, y los investigadores aún están explorando qué longitudes de onda de luz serían más efectivas para la bioimagen frente a la terapia, y cómo lograr el equilibrio adecuado. Los físicos primero estudiarían cómo interactúa la luz con los tejidos biológicos y luego los químicos podrían diseñar tintes fluorescentes que satisfagan los requisitos que los físicos han identificado. "Aquí es donde los físicos y los químicos necesitan trabajar en estrecha colaboración", dice Hemmer.

**XiaoZhi Lim** es una escritora científica de Singapur. Ha escrito sobre microplásticos y metrología para *ChemMatters*.



Este complejo mononuclear de erbio absorbe energía a 980 nm (IR cercano) dos veces y luego convierte esa energía para emitir luz verde visible entre 525 y 545 nm. *J. Phys. Chem. Lett.* 2022, 13, 36, 8509-8515.

**REFERENCIAS**

Wang, S.; Zhou, K.; Lyu, X.; Li, H.; Qiu, Z.; Zhao, Z.; Tang, B. Z. La historia de la bioimagen de AlEgens. *Chemical & Biomedical Imaging* 2023, 1 (6), 509–521. <https://doi.org/10.1021/cbmi.3c00056>

Feng, G.; Liu, B. Puntos de emisión inducida por agregación (AIE): Nanoluces teranósticas emergentes. *Acc. Chem. Res.* 2018, 51 (6), 1404–1414. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00060>

Wang, K.; Du, Y.; Zhang, Z.; He, K.; Cheng, Z.; Yin, L.; Dong, D.; Li, C.; Li, W.; Hu, Z.; Zhang, C.; Hui, H.; Chi, C.; Tian, J. Cirugía tumoral guiada por imágenes de fluorescencia. *Nat Rev Bioeng* 2023, 1 (3), 161–179. <https://doi.org/10.1038/s44222-022-00017-1>