



Silicio poroso en teranóstico humano

Estíbaliz M. Ramírez y Chumin Wang

Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N. Ciudad Universitaria, CP 04510, CDMX, México
chumin@unam.mx

Resumen

El teranóstico (terapia y diagnóstico) es un nuevo concepto que busca integrar la detección, rectificación y liberación de medicamentos en un solo microdispositivo. Este artículo presenta los avances recientes del silicio poroso aplicados al área biomédica. Estas aplicaciones van desde sensores de fluidos biológicos, microsuministro de medicamentos, inmunoterapia de cáncer, hasta la regeneración de tejido cutáneo.

Palabras clave:

Semiconductor poroso; Liberación farmacéutica; Oncoimmunoterapia; Regeneración cutánea; Biosensor.

Introducción

El silicio es el semiconductor más utilizado en la actualidad, con llenado electrónico y energía de Fermi en una brecha energética de 1.1 eV se encuentra entre una banda electrónica llena y otra vacía a temperatura de 0 K. Las propiedades electrónicas de los semiconductores dependen sensiblemente de las impurezas, produciendo portadores mayoritarios tipo-n (carga negativa) o tipo-p (carga positiva). Es la combinación de estos

dos tipos de semiconductores lo que genera la microelectrónica actual, en donde el silicio ha sido protagonista gracias a su abundancia en la corteza terrestre (además, el óxido de silicio (SiO_2) es uno de los mejores aislantes eléctricos).

Existe un creciente interés por el estudio de los materiales porosos debido a su facilidad de producción y extensas aplicaciones. Entre las aplicaciones basadas en silicio poroso (PSi) se encuentran los LED integrados en un chip [1], reflectores omnidireccionales [2] e interfaces entre sistemas biológicos y electrónicos [3]. Además, PSi cuenta con un área superficial de hasta $1100 \text{ m}^2/\text{g}$ [4], elevada biocompatibilidad con el cuerpo humano (degradándose para formar ácido silícico (H_4SiO_4) [5]) y afinidad con la microelectrónica actual.

El primer PSi fue descubierto en 1956 en los Laboratorios Bell, por Arthur e Ingeborg Uhler, cuando ellos intentaban buscar un aislante eléctrico basado en silicio para los circuitos integrados [6]. Sin embargo, dicha búsqueda se vio interrumpida cuando encontraron que el SiO_2 era un mejor

aislante. En 1990, Leigh Canham encontró un PSi (con una fotoluminiscencia “en visible” y a temperatura ambiente) que es 104 veces más eficiente que el silicio cristalino [4]. Fue entonces que propuso el modelo del confinamiento cuántico para explicar el origen de sus propiedades electrónicas y ópticas [7]. La porosidad, morfología y diámetro de poro pueden controlarse durante la anodización a través de la composición del electrolito y densidad de corriente electroquímica. Además, la orientación cristalina, tipo de dopaje y su concentración (o resistividad eléctrica) en la oblea de silicio cristalino tienen también una participación decisiva en la topología de los poros. El PSi puede tener varias presentaciones: película delgada con y sin sustrato, así como micro o nano partículas o discos.

Otra característica del PSi es su extensa área superficial, la cual puede funcionalizarse para la adsorción molecular con especificidad, sensibilidad y reversibilidad bajo diseño para sensores de gas y de fluidos biológicos, así como aplicaciones *in vivo*, tales como acarreador de medicamentos y monitoreo de tratamiento [4]. Dichas características y aplicaciones se revisarán a lo largo del presente artículo.

Silicio poroso en aplicaciones biomédicas

La medicina actual puede dividirse en las fases de diagnóstico y tratamiento, es decir, se inicia con el análisis clínico que produce los resultados que serán interpretados por un especialista y posterior a ello se tomarán decisiones del tratamiento. La tecnología digital pretende integrar el teranóstico en un solo microdispositivo que sea capaz de tomar decisiones y aprender a corregir las dosis de tratamiento durante el procedimiento

(*machine learning*) para tener una terapia personalizada y precisa. La nanomedicina se encarga de monitorear, reparar, construir y controlar los sistemas biológicos humanos a nivel molecular. A continuación, se describen los adelantos en transportadores farmacéuticos, terapia oncológica, regeneración cutánea y biosensores basados en PSi.

•Microsuministro de medicamentos

De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), los materiales porosos pueden dividirse en tres categorías dependiendo su diámetro de poro. Los microporos son menores a 2 nm, los mesoporos se encuentran entre 2 y 50 nm, mientras que los macroporos son mayores a 50 nm. La enorme área superficial y biocompatibilidad del PSi permite funcionalizarse a base de biopolímeros, tales como ácidos nucleicos, péptidos, proteínas y polisacáridos, para la adsorción, transportación y liberación de medicamentos. Las nano o micropartículas acarreadoras se fabrican mediante la fragmentación ultrasónica a partir de películas de PSi con variación en su geometría, tamaño y funcionalización para abarcar una amplia gama de medicamentos en un microdispositivo con una liberación prolongada y controlada, considerando desde diseño inicial la protección de degradación enzimática y la posibilidad de traspasar las barreras derivadas de su vía de administración. Se han utilizado PSi y SiO₂ poroso (preparado a partir de PSi por oxidación [8]) como base de matrices huésped para la liberación de la dexametasona, ibuprofeno, cisplatino, entre otros medicamentos [9]. En 2002 se efectuó el primer estudio de transporte *in vitro* de insulina porcina con isotiocianato de fluoresceína (FITC) en micropartículas de PSi atravesando una monocapa de células

Caco-2 (células inmortalizadas de adenocarcinoma colorrectal humano), la cual imita la capa epitelial intestinal. La administración oral de insulina representa una alternativa menos invasiva para los pacientes diabéticos, pero debe superar dos retos importantes que son: la degradación enzimática en el tracto digestivo y la baja permeabilidad a través de la barrera epitelial en el intestino. En este estudio, la FITC-insulina y laurato sódico (C_{12}) fueron inyectados mediante el efecto capilar en las micropartículas de PSi usando una micropipeta, donde FITC es una proteína farmacológicamente activa lipofílica y C_{12} es un potenciador de permeación. Los resultados mostraron que era 10 veces más eficiente el flujo mediante partículas de PSi como vehículo de administración comparado con soluciones líquidas tradicionales y hasta 100 veces mejor en comparación con formulaciones sin el potenciador C_{12} [10]. Recientemente, los estudios *in vivo* en ratas diabéticas mostraron un incremento de 100 % de la biodisponibilidad oral cuando la insulina es encapsulada por nanopartículas de PSi funcionalizadas con biopolímeros, produciendo una reducción de glucosa en sangre en un 20 % [11].

Otro uso biomédico de PSi se encuentra en la terapia con células madre para el infarto de miocardio, donde las nanopartículas de PSi funcionalizadas con un péptido llamado transactivador de transcripción viral de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1 TAT) fueron llenadas por la proteína Wnt3a encargada de la proliferación celular. Dichas nanopartículas fueron ligadas a las células madre mesenquimales (MSC) durante una incubación de ambos por 4 horas, lo cual conduce a un trasplante de células madre en ratas Sprague-Dawley controlado y monitoreado por el microscopio de ultrasonido

en tiempo real a lo largo de una liberación sostenida de Wnt3a por las nanopartículas de PSi. Después de 30 días del trasplante, los exámenes histológicos de corazón, hígado, bazo, pulmón y riñón se muestran sin daños notables [12]. Estos estudios confirman el gran potencial de PSi en suministro farmacológico sostenido.

•Inmunoterapia oncológica

Las investigaciones recientes han mostrado que se pueden reducir notablemente los efectos secundarios de quimioterapia mediante la inmunoterapia para cáncer. Ahí, el PSi está teniendo un papel importante gracias a su capacidad de carga y versatilidad de funcionalización. Uno de los retos actuales es superar las barreras biológicas que nos separan de alcanzar los sitios patológicos. Al respecto, la geometría discoidal de micropartículas de PSi ha permitido alcanzar a los tumores a partir de una administración intravenosa. La liberación de medicamentos a velocidad controlada constituye otro reto importante en el diseño de micropartículas de PSi, dado que una administración oral vía tracto gastrointestinal requiere adicionalmente una capa polimérica pH-sensible, protegiendo péptidos y proteínas para liberarse en el intestino delgado [13].

Los canales mesoporosos pueden controlar la velocidad de liberación, permitiendo que estímulos externo-ambientales modifiquen la demanda del medicamento. Por ejemplo, el implante percutáneo de partículas de PSi alrededor de 20 μm que contiene un isótopo radiactivo de ^{32}P , el cual provee radiación local al tumor. Dicho isótopo se sintetiza en PSi a través de la transmutación de Si alterando su núcleo atómico mediante una emisión beta menos inducida por la exposición de neutrones

de alta energía procedentes de un reactor nuclear. Al término de la entrega de la dosis radiactiva, el dispositivo se desintegra a través del ácido silícico hidrolizado, por lo que no requiere ningún procedimiento para removerlo [9]. Por otro lado, los fragmentos de P*Si* cargados con doxorubicina muestran una liberación continua más allá de 5 horas, retardando la proliferación de líneas celulares cancerígenas LoVo y HT-29 en el colon [14]. En general, las inmunoterapias de cáncer han sido exitosamente incorporadas en dispositivos basados en P*Si* con algún agente anticancerígeno.

•Regeneración de tejidos

La terapia regenerativa es otra de las principales aplicaciones de la micro administración farmacéutica basadas en P*Si*, iniciando con la desinfección de heridas. Por ejemplo, el P*Si* con Cu^{2+} funcionalizado con polidopamina presenta efecto fototérmico, útil en la terapia antibacteriana y la desinfección de heridas. La liberación de Cu^{2+} antibacteriano es sensible a estímulos, tales como cambio en el pH e irradiación con láser de infrarrojo cercano, y tiene un amplio efecto sinérgico antibacteriano del estafilococo dorado y *Escherichia coli* [15]. Asimismo, la regeneración de heridas causadas por diabetes mediante micropartículas de P*Si* decoradas con puntos cuánticos de grafeno y rellenas de péptidos envueltos con películas de quitosano puede monitorearse a través del cambio de fluorescencia, de rojo a azul, el cual indica el grado de curación de la herida diabética. Al compararlo con un recubrimiento transparente de quitosano, las micropartículas tuvieron una liberación de medicamento sensible a estímulos al encontrarse en ambientes ligeramente ácidos y altamente oxidativos en las heridas diabéticas. Los resultados *in vitro* e *in vivo* demostraron que mejoró la proliferación

y migración de las células, y también se aumentó la curación de las heridas diabéticas. La tasa de decoloración fluorescente indica en tiempo real la exacerbación o cicatrización de las heridas diabéticas [16]. Los tratamientos basados en P*Si* parecen ser una buena alternativa a los convencionales, mostrando una buena adaptación al microambiente de la herida, así como una retroalimentación que puede acortar el tiempo de procedimiento, ahorrar costo sanitario y reducir el dolor en el paciente.

•Biosensores

Un típico biosensor parte de un biorreceptor, el cual usa biomoléculas para interactuar con el analito de interés mediante interacciones anticuerpo/antígeno, enzimas/ligandos, ácidos nucleicos/ADN, receptores celulares/células, entre otras. Los biosensores modernos pueden contener un transductor y un sistema electrónico de procesamiento para cuantificar la medición, donde P*Si* ha sido utilizado. Un ejemplo reciente es el desarrollo de un biosensor de dopamina basado en P*Si* decorado con oro y poli-3-hexiltiofeno (Au@PSi-P3HT), obtenido mediante fotodeposición. La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico presente en el sistema nervioso central e interviene en la conducta motora, emociones y procesos neuroendocrinos. El biosensor electroquímico Au@PSi-P3HT es no enzimático y tiene una sensibilidad de $0.5112 \mu\text{A}/\mu\text{M}\cdot\text{cm}^2$, un rango dinámico lineal de 1 a $460 \mu\text{M}$ y un límite de detección de $0.63 \mu\text{M}$, así como una muy buena estabilidad, reproducibilidad y selectividad [17].

Por otra parte, los biosensores ópticos basados en P*Si* han registrado un buen crecimiento en las últimas décadas, debido a su extrema sensibilidad, selectividad, reversi-

bilidad y rapidez. Los mecanismos de detección empleados por dichos biosensores son principalmente a través de resonadores, interferómetros, fluorescencia y resonancia de plasmón de superficie. Un ejemplo de biosensor óptico para la detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) en tiempo real basado en espejos de Bragg de PSi se desarrolló recientemente utilizando la fluorescencia derivada de los puntos cuánticos CdSe/ZnS para etiquetar el ADN, los cuales fueron excitados con un láser de 488 nm y la longitud de onda de fluorescencia fue de 625 nm, logrando un límite de detección de 0.42 pM [18].

En resumen, los biosensores basados en PSi representan un campo de investigación activo y en crecimiento, a pesar de que todavía se encuentra en su fase inicial atravesando la pandemia mundial de COVID-19, como se muestra en la figura, cuyos datos fueron obtenidos en la página de Scopus empleando las palabras clave de "Porous silicon" y "Biosensor" el día 12 de mayo del 2023.

Perspectivas

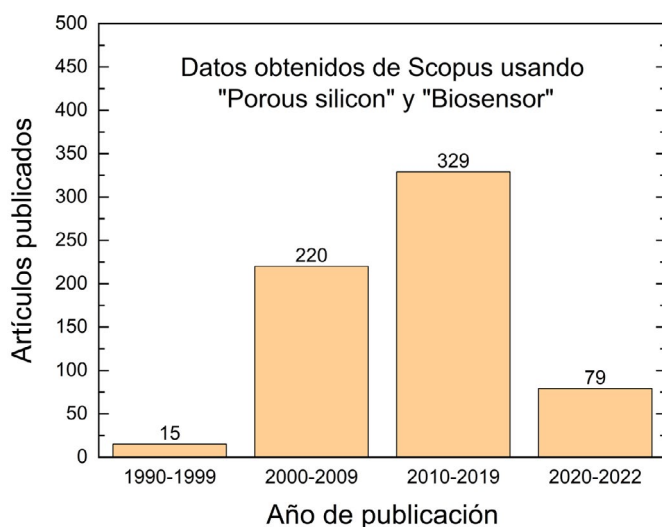
La administración inteligente y selectiva de medicamentos ha sido el sueño de mu-

chas generaciones de científicos y el PSi ha brindado la posibilidad para lograr ese sueño, combinando la detección continua y la administración farmacológica de forma autónoma en las células patógenas sin dañar el tejido sano circundante. Los experimentos con micro y nano partículas de PSi han demostrado que este sueño puede ser realidad en un futuro cercano. Sin embargo, existen retos importantes en el entendimiento de la interacción entre PSi y cada patología específica, así como los efectos de su geometría, funcionalización y microencapsulación.

Respecto a la medicina del futuro, el campo de la inmunoterapia de cáncer y la micro administración de medicamentos encapsulados en nanopartículas está en continua evolución, mostrando prometedoras aplicaciones biomédicas a través de dispositivos inteligentes capaces de detectar el medio que los rodea y programar in-vivo una administración médica personalizada para cada paciente. En este contexto la ciencia e ingeniería de materiales ofrece nuevas alternativas en los diagnósticos y tratamientos, así como en la prevención de enfermedades. El teranóstico basado en semiconductores porosos y técnicas como regeneración vía células madre, reparación molecular, así como el cultivo y trasplante de órganos podría conducirnos a una significativamente mejor y más larga vida.

Agradecimiento

El presente trabajo fue apoyado por los proyectos PAPIIT-IN110823 y CF-2023-I-830. E.M.R. agradece la beca de doctorado otorgada por el CONAHCYT.



Referencias

- [1] K. D. Hirschman, L. Tsybeskov, S. P. Duttagupta y P. M. Fauchet, Silicon-based visible light-emitting devices integrated into microelectronic circuits, *Nature* 384, 338-341 (1996).
- [2] A. Palavicini y C. Wang, Ab-initio determination of porous silicon refractive index confirmed by infrared transmittance measurements of an omnidirectional multilayer reflector, *Appl. Phys. B* 124, 65 (8pp) (2018).
- [3] S. Ben-Tabou de Leon, A. Sa'ar, R. Oren, M. E. Spira y S. Yitzchaik, Neurons culturing and biophotonic sensing using porous silicon, *Appl. Phys. Lett.* 84 (22), 4361-4363 (2004).
- [4] L. T. Canham (Ed.), *Handbook of Porous Silicon*, 2nd edition (Springer, 2018) pp. 215, 286, 287 y 1089.
- [5] L. T. Canham, Bioactive silicon structure fabrication through nanoetching techniques, *Adv. Mater.* 7 (12), 1033-1037 (1995).
- [6] M. J. Sailor, *Porous Silicon in Practice: Preparation, Characterization and Applications* (Wiley-VCH, 2011) p. 1; A. Uhlir Jr. y I. Uhlir, Historical perspective on the discovery of porous silicon, *Phys. Stat. Sol. C* 2 (9), 3185-3187 (2005).
- [7] L. T. Canham, Silicon quantum wire array fabrication by electrochemical and chemical dissolution of wafers, *Appl. Phys. Lett.* 57, 1046-1048 (1990).
- [8] R. Cisneros, H. Pfeiffer y C. Wang, Oxygen absorption in free-standing porous silicon: A structural, optical and kinetic analysis, *Nanoscale Res. Lett.* 5, 686-691 (2010).
- [9] E. J. Anglina, L. Cheng, W. R. Freemanb y M. J. Sailor, Porous silicon in drug delivery devices and materials, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (11), 1266-1277 (2008).
- [10] A. B. Foraker, R. J. Walczak, M. H. Cohen, T. A. Boiarski, C. F. Grove y P. W. Swaan, Microfabricated porous silicon particles enhance paracellular delivery of insulin across intestinal Caco-2 cell monolayers, *Pharm. Res.* 20, 110-116 (2003).
- [11] R. Rao, X. Liu, Y. Li, X. Tan, H. Zhou, X. Bai, X. Yang y W. Liu, Bioinspired zwitterionic polyphosphoester modified porous silicon nanoparticles for efficient oral insulin delivery, *Biomater. Sci.* 9, 685-699 (2021).
- [12] S. Qi, P. Zhang, M. Ma, M. Yao, J. Wu, E. Mäkilä, J. Salonen, H. Ruskoaho, Y. Xu, H. A. Santos y H. Zhang, Cellular internalization-induced aggregation of porous silicon nanoparticles for ultrasound imaging and protein-mediated protection of stem cells, *Small* 15, 1804332 (13pp) (2019).
- [13] W. Li, Z. Liu, F. Fontana, Y. Ding, D. Liu, J. T. Hirvonen y H. A. Santos, Tailoring porous silicon for biomedical applications: from drug delivery to cancer immunotherapy, *Adv. Mater.* 30, 1703740 (38pp) (2018).
- [14] L. Vaccari, D. Canton, N. Zaffaroni, R. Villa, M. Tormen y E. di Fabrizio, Porous silicon as drug carrier for controlled delivery of doxorubicin anticancer agent, *Microelectron. Eng.* 83, 1598-1601 (2006).
- [15] W. Duan, X. Liu, J. Zhao, Y. Zheng y J. Wu, Porous silicon carrier endowed with photothermal and therapeutic effects for synergistic wound disinfection, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 14, 48368-48383 (2022).
- [16] Y. Cui, W. Duan, Y. Jin, F. Wo, F. Xi y J. Wu, Graphene quantum dot-decorated luminescent porous silicon dressing for theranostics of diabetic wounds, *Acta Biomaterialia* 131, 544-554 (2021).
- [17] J. Ahmed, M. Faisal, S.A. Alsareii, M. Jalalah y F. A. Harraz, A novel gold-decorated porous silicon-poly (3-hexylthiophene) ternary nanocomposite as a highly sensitive and selective non-enzymatic dopamine electrochemical sensor, *J. Alloys Compounds* 931, 167403 (12pp) (2023).
- [18] S. Zhang, M. Sun, X. Wang, J. Wang, Z. Jia, X. Lv y X. Huang, Spectral-free double light detection of DNA based on a porous silicon Bragg mirror, *Sensors* 22, 7048 (14pp) (2022).