TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28377

BIOFOTÔNICA EM MEDICINA ONCOLÓGICA: INOVAÇÃO COM NANOMATERIAIS À BASE DE CARBONO

Cristian Lovatto[1]; Laura Osmari Vendrame[1]; Solange Binotto Fagan[1]

RESUMO

Nos últimos anos, a biofotônica tem se destacado como uma área inovadora na medicina oncológica, oferecendo terapias menos invasivas e com efeitos colaterais reduzidos, como as terapias fotodinâmica e fototérmica. Um desafio crucial nessas abordagens é garantir o direcionamento e a entrega eficaz dos fármacos, além de aumentar a efetividade na geração de espécies moleculares reativas. Os nanomateriais à base de carbono oferecem vantagens significativas, melhorando a eficiência na geração de oxigênio singleto e outras espécies radicalares nocivas às células tumorais, além de atuarem como excelentes veículos de entrega. Este trabalho de revisão integrativa examina os avanços na incorporação desses nanomateriais na biofotônica oncológica, destacando melhorias na estabilidade, biocompatibilidade e seletividade, que potencializam a eficácia das terapias baseadas em fótons de luz.

Palavras-chave: Fulereno; Grafeno; Nanotubos de carbono; Terapia fotodinâmica; Terapia fototérmica.

ABSTRACT

In recent years, biophotonics has emerged as an innovative field in oncological medicine, offering less invasive therapies with reduced side effects, such as photodynamic and photothermal therapies. A crucial challenge in these approaches is to guarantee the effective targeting and delivery of drugs, as well as increasing the effectiveness in generating reactive molecular species. Carbon-based nanomaterials offer significant advantages, improving efficiency in the generation of singlet oxygen and other radical species harmful to tumor cells, as well as acting as excellent delivery vehicles. This integrative review examines the advances in the incorporation of these nanomaterials in oncological biophotonics, highlighting improvements in stability, biocompatibility, and selectivity, which enhance the efficacy of light photon-based therapies.

Keywords: Carbon nanotubes; Fullerene; Graphene; Photodynamic therapy; Photothermal therapy.

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável (TIDS).

[1] Programa de Pós-Graduação em Nanociências, Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: lovatto.cristian@ufn.edu.br; laura.o.vendrame@gmail.com; sfagan@ufn.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a biofotônica emergiu como uma área de pesquisa inovadora e repleta de possibilidades, oferecendo novas abordagens para o diagnóstico e tratamento de doenças. Este campo interdisciplinar fascinante explora a interação da luz com sistemas biológicos, utilizando técnicas avançadas como a imagem óptica, que possibilita a detecção precoce e o diagnóstico, e terapias com fótons de luz, que melhoram a eficácia e a segurança dos cuidados oncológicos (CAPASSO, 2021).

Na medicina oncológica, as modalidades terapêuticas com fótons de luz, como a terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *photodynamic therapy*) e terapia fototérmica (PTT, do inglês *photothermal therapy*), permitem o desenvolvimento de técnicas menos invasivas e mais precisas. Essas modalidades apresentam um elevado potencial de seletividade celular e efeitos colaterais reduzidos quando utilizadas como terapias adjuvantes no tratamento do câncer (HSU; LIN; CHANG, 2018).

A fototerapia é um tipo de tratamento em biofotônica que utiliza comprimentos de onda de luz específicos para tratar condições de saúde, induzindo reações fisiológicas e bioquímicas nas células e tecidos. A PDT baseia-se na combinação de um agente fotossensibilizador, luz de comprimento de onda específico e oxigênio molecular para destruir células-alvo, como células cancerígenas e microrganismos. O agente fotossensibilizador se acumula seletivamente nas células-alvo e, quando essas células são expostas à luz apropriada, o fotossensibilizador é ativado, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), como o oxigênio singleto ($^1O_2$) e outras espécies radicalares, que causam danos celulares como necrose, apoptose e autofagia (ALVES, *et al*., 2018).

Outra modalidade em biofotônica é a PTT, uma abordagem terapêutica que utiliza a absorção de luz para gerar uma hipertermia local por meio de um agente fototérmico que funciona como transdutor de conversão fototérmica. Nesse método, um transdutor absorve a luz de um comprimento de onda determinado e converte essa energia luminosa em calor, promovendo a coagulação e degradação de tecidos danificados ou a destruição de células-alvo (SHIBU *et al*., 2013).

Uma questão persistente nas formulações finais de medicamentos para PDT e PTT está relacionada ao direcionamento e à entrega eficaz do fármaco. As propriedades físico-químicas dos nanomateriais à base de carbono (CBNs, do inglês

carbon-based nanomaterials), como os pontos quânticos (QDs, do inglês *quantum dots*), os nanotubos de carbono (CNTs, do inglês *carbon nanotubes*), o grafeno e o fulereno, permitem sua utilização em tratamentos menos invasivos e com direcionamento mais assertivo. A incorporação dos CBNs em terapias fotônicas traz melhorias em termos de estabilidade, biocompatibilidade e seletividade, servindo como excelentes carreadores. Essas características potencializadas podem aprimorar a efetividade dessas terapias (ALBERT; HSU, 2016; SHIBU *et al*., 2013).

No contexto apresentado, este trabalho busca investigar os avanços na pesquisa sobre CBNs e sua aplicação na biofotônica para tratamentos oncológicos. Esta revisão abordará estudos originais, discutindo os mecanismos pelos quais os CBNs podem ser integrados nas abordagens terapêuticas com fótons de luz, além de analisar os desafios e as oportunidades emergentes nesta área promissora.

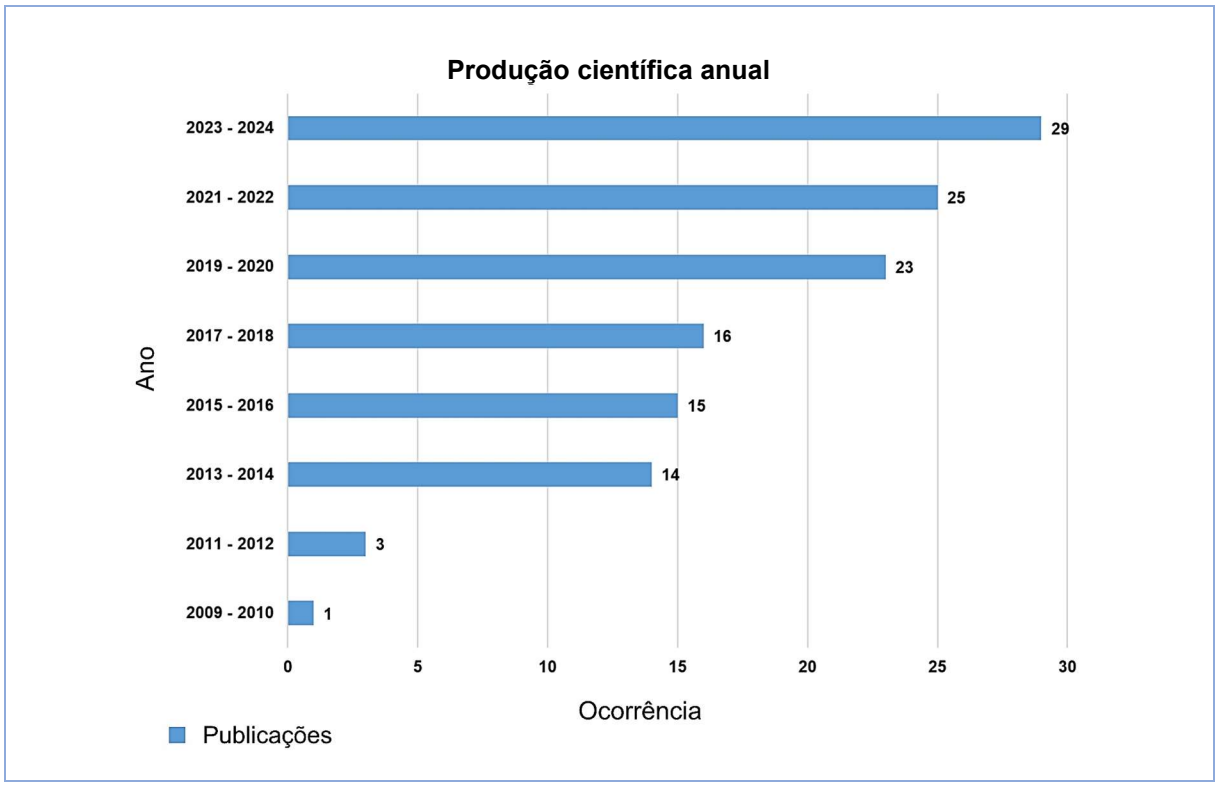
2. METODOLOGIA

A abordagem metodológica deste estudo baseou-se em uma investigação extensiva nas bases de dados *Scopus* (*Elsevier*) e *Web of Science* (*Clarivate Analytics*). Como critério de elegibilidade, o foco foi elencar as modalidades terapêuticas em oncologia dentro do campo da biofotônica e investigar as possibilidades do emprego de CBNs no aprimoramento dessas terapias. As palavras-chave empregadas foram: "*photodynamic therapy*", *phototherap**, "*photothermal therapy*", *carbon**, **dot**, *fullerene*, *graphene*, *nanotube** e *cancer*.

O gráfico apresentado na Figura 1 mostra a relação entre o número de publicações indexadas nas bases de dados e o ano de publicação, revelando uma tendência crescente sobre o tema de investigação. Os dados foram gerados por meio de programação em linguagem R no ambiente de desenvolvimento *RStudio*, com o suporte da biblioteca *Bibliometrix* e da interface gráfica *Biblioshiny* (ARIA; CUCCURULLO, 2017). Esses dados foram extraídos das bases no formato *BibTex* e importados no ambiente de desenvolvimento *RStudio* para a análise.

O estudo abrangeu a produção científica entre 2006 e 2024, totalizando 118 publicações. Com base nesses documentos, foi realizada uma síntese qualitativa que ressaltou as inovações recentes no campo, abrangendo tanto o cenário atual da pesquisa quanto a prática clínica.

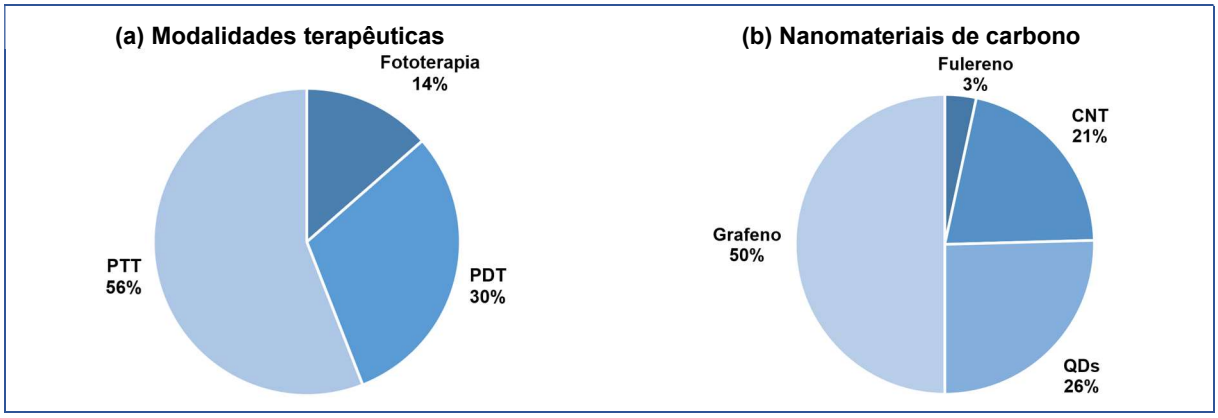
Figura 1 - Gráfico da produção científica anual gerado a partir de dados da biblioteca *Bibliometrix*



Fonte: Elaboração própria (2024)

Com a metodologia utilizada, as modalidades terapêuticas mais frequentemente encontradas nos documentos analisados foram a PTT, com 56% de ocorrência, seguida pela PDT (Figura 2(a)). O nanomaterial mais comum nos estudos é o grafeno, representando 50% dos casos, seguido pelos QDs e CNTs (Figura 2(b)).

Figura 2 - Ocorrência de modalidades terapêuticas e nanomateriais de carbono nos artigos



Fonte: Elaboração própria (2024)

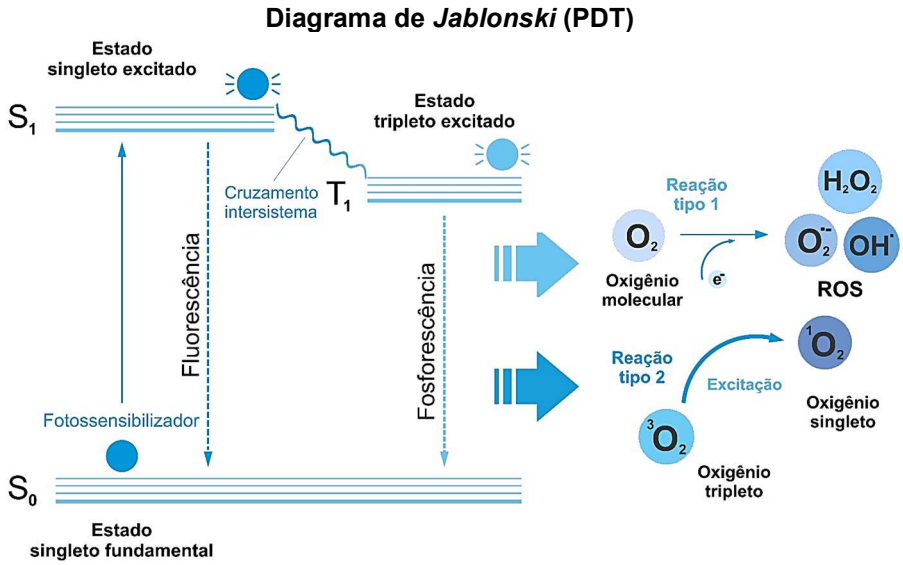
A formulação da pergunta de pesquisa que orientou esta revisão integrativa

baseou-se em estudos originais que investigaram a aplicação de nanomateriais de carbono no campo das terapias por fótons de luz. Portanto, a questão abordada foi: "Quais são os avanços na aplicação de nanomateriais de carbono em terapias fotônicas aplicadas em tratamentos oncológicos?"

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O diagrama de *Jablonski*, introduzido em 1935 pelo físico polonês Aleksander Jabłoński, é uma ferramenta ilustrativa que representa processos moleculares em estados excitados e as transições entre diferentes níveis de energia (LAKOWICZ, 2006). De acordo com o diagrama da PDT (Figura 3), as transições energéticas começam com a irradiação da substância fotossensibilizadora com fótons de luz. O comprimento de onda deve corresponder ao seu espectro de absorção, promovendo a transição do estado singleto fundamental (S_0) para o estado singleto excitado (S_1) (KAUR; KAUR; AHUJA, 2020; KIRSANOVA *et al*., 2020).

Figura 3 - Diagrama de *Jablonski* dos estados energéticos da PDT



Fonte: Elaboração própria (2024)

No estado S_1, o fotossensibilizador encontra dois caminhos possíveis: emitir energia fluorescente por decaimento radioativo ou transferir a energia ao meio biológico na forma não radiativa, retornando ao estado original S_0. No entanto, o fotossensibilizador excitado ainda pode realizar um cruzamento intersistema, do

estado S_1 para o estado tripleto excitado T_1, de menor energia, ocorrendo uma inversão do *spin* eletrônico (YU *et al*., 2022). A partir desse estágio, o decaimento prolongado (fosforescência) facilita a interação química com as moléculas do meio. O fotossensibilizador retorna ao estado S_0 de forma gradual, emitindo fosforescência ou convertendo energia interna em calor (VATANSEVER *et al*., 2013).

Na fase $T_1 \rightarrow S_0$, ocorrem dois tipos de reações importantes para a PDT, denominadas reações do tipo 1 e do tipo 2. No primeiro cenário, há uma transferência de carga elétrica para o oxigênio molecular (O_2) do meio, produzindo certas espécies reativas, como o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($OH^{\bullet}$). No segundo cenário (reação tipo 2), a energia é transferida para o oxigênio na condição tripleto ($^3O_2$), resultando na geração da espécie reativa $^1O_2$. Essa espécie molecular é altamente prejudicial às células tumorais, causando danos oxidativos que comprometem sua integridade (YU *et al*., 2022).

Os CBNs destacam-se como excelentes veículos para a entrega de fármacos e direcionamento terapêutico devido à sua notável capacidade de funcionalização e conjugação de estruturas de ancoragem, o que facilita estratégias multimodais de tratamento. Os alótropos de carbono são amplamente utilizados no aprimoramento em biofotônica, aproveitando suas propriedades ópticas, resistência mecânica, condutividade térmica e elétrica, especificidade e baixa toxicidade (ALBERT; HSU, 2016; LAGOS *et al*., 2021).

O grafeno constitui a base dos nanomateriais de carbono. Esta extensa camada bidimensional composta por átomos de carbono proporciona uma elevada capacidade de interação química em sua superfície, sendo amplamente empregada em diversas aplicações biológicas, incluindo a administração de medicamentos, imagens biomédicas, terapia regenerativa, PDT e PTT. Contudo, o grafeno, na sua forma pura, demonstra hidrofobicidade em soluções fisiológicas, o que pode levar à sua agregação devido à baixa solubilidade (LAGOS *et al*., 2021).

Para contornar essa limitação, são sugeridos derivados funcionalizados do grafeno, como óxido de grafeno (GO, do inglês *graphene oxide*), GO reduzido e pontos quânticos. A incorporação de QDs também tem se destacado no campo da pesquisa em biofotônica devido à sua capacidade de luminescência em comprimentos de onda específicos, que podem ser modulados, o que os torna ideais para imagens médicas

e aplicações terapêuticas (ALBERT; HSU, 2016; LAGOS *et al*., 2021)

Guo *et al*. (2022) combinaram GO (agente fototérmico) com ácido fólico (FA, do inglês *folic acid*), que apresenta afinidade com o receptor de folato em células tumorais, e o fotossensibilizador clorina e6 (Ce6). Essa combinação visa integrar as terapias PTT e PDT em uma estratégia anticancerígena e anti-inflamatória multifuncional. O conjugado GO-FA/Ce6 demonstrou uma rápida capacidade de penetração nas células cancerígenas MCF-7, facilitada pela endocitose mediada pelo receptor de folato. Essa combinação conseguiu eliminar com eficiência (94%) os macrófagos RAW 264.7, promovendo uma alta geração de ROS (GUO *et al*., 2022).

Os CNTs têm sido objeto de extensas pesquisas para aplicações médicas devido à sua eficácia na liberação direcionada de medicamentos. São estruturas unidimensionais que se formam a partir do enrolamento de uma ou mais camadas de grafeno. Nanotubos de parede múltipla (MWCNTs, do inglês *multiple-walled carbon nanotubes*) demonstram uma extraordinária capacidade de conversão de energia fototérmica quando expostos à luz no infravermelho próximo (NIR, do inglês *near Infrared*), o que os torna adequados para PTT (LIAO; ZHANG, 2011).

Liao e Zhang (2011) desenvolveram um nanomaterial terapêutico bimodal (MWCNT-CS-PC) ao combinar MWCNTs, que atuam como agentes de terapia PTT, com quitosana (CS, do inglês *chitosan*) e ficocianina (PC, do inglês *phycocyanin*), que serve como agente de terapia PDT. A sua citotoxicidade foi investigada em linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7) e de câncer de fígado (HepG2). Os resultados demonstraram que os MWCNT-CS-PC são estáveis e exibem alta dispersibilidade em solução aquosa. A exposição à irradiação com luz NIR (808 nm) e luz visível (532 nm) resultou em um aumento significativo na citotoxicidade fotoinduzida, culminando em uma inibição expressiva do crescimento celular.

Entre as formas alotrópicas do carbono, destacam-se também os fulerenos, um nanomaterial com estrutura esférica, semelhante a uma gaiola fechada. Os fulerenos são conhecidos por sua fotoestabilidade e podem desempenhar um papel importante como componentes em nanoestruturas teranósticas multifuncionais. Essa forma alotrópica pode ser excitada por uma ampla gama de comprimentos de onda: radiação UV-A, luz azul, verde ou branca. Quando o fulereno é exposto à fotoirradiação, esse alótropo é excitado do seu estado fundamental e reconvertido por meio de cruzamento

intersistêmico, gerando uma espécie altamente tóxica de oxigênio: $^1O_2$. Seu rendimento tripleto é elevado, o que resulta em uma alta geração de ROS, sendo capaz de realizar reações fotoquímicas dos tipos 1 e 2, incluindo a transferência de elétrons (DELLINGER *et al*., 2013; HAMBLIN, 2018).

Chen, Grobmyer e Krishna (2020) obtiveram uma eficiência de conversão fototérmica de 69% ao utilizar poli-hidroxi-fulereno e expô-lo a um laser de onda contínua na faixa de infravermelho próximo (785 nm), alcançando uma temperatura máxima de 59 °C. O nanocomposto demonstra estabilidade mesmo quando submetido a aquecimentos repetidos com o laser, sem apresentar alterações em sua estrutura molecular. A elevação da temperatura (41 a 43 °C) em células cancerígenas pode inibir a expressão de fatores associados à metástase, como os fatores de crescimento endotelial vascular e transformador TGF-β1 (AL-HETTY *et al*., 2023).

Os estudos no campo da biofotônica que incorporam CBNs no aprimoramento do direcionamento, da entrega de fármacos e da geração de ROS têm demonstrado avanços significativos. A integração dos CBNs tem contribuído para a melhoria da eficiência das técnicas terapêuticas baseadas em fótons de luz, como a PTT e a PDT.

4. CONCLUSÃO

As inovações em biofotônica estão na vanguarda da medicina, possibilitando a detecção precoce de doenças e tratamentos inovadores, além de aprofundar o entendimento dos processos biológicos fundamentais. Este estudo revela avanços notáveis na integração desses materiais em terapias fotônicas para o tratamento do câncer. Os CBNs, incluindo grafeno, nanotubos de carbono e fulerenos, demonstraram potencial significativo para aprimorar as modalidades terapêuticas baseadas em luz, como a PDT e a PTT. Esses nanomateriais oferecem vantagens cruciais, como a funcionalização específica, a capacidade de direcionamento seletivo e a melhoria na entrega de fármacos, resultando em tratamentos menos invasivos e com menor toxicidade para tecidos saudáveis.

Além disso, a revisão das publicações analisadas neste estudo revela uma tendência crescente no interesse por pesquisas que combinam CBNs com técnicas de biofotônica, refletindo uma compreensão cada vez maior do potencial de aplicação dessas tecnologias. Futuras pesquisas devem focar na superação dos desafios atuais

relacionados à estabilidade e biocompatibilidade, garantindo a viabilidade clínica e o sucesso das aplicações dos CBNs em terapias fotônicas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Franciscana (UFN) e ao Programa de Pós-Graduação em Nanociências da UFN pelo suporte acadêmico e infraestrutura indispensáveis ao desenvolvimento deste trabalho. Agradecemos também à CAPES pelo financiamento e apoio contínuo, que foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

AL-HETTY, H. R. A. K. *et al*. Nanomaterials for combination cancer photothermal therapy. **Emergent Materials**, v. 6, n. 2, p. 425-438, 2023. DOI: 10.1007/s42247-023-00464-5.

ALBERT, K.; HSU, H. Y. Carbon-based materials for photo-triggered theranostic applications. **Molecules**, v. 21, n. 11, p. 1585, 2016. DOI: 10.3390/molecules 21111585.

ALVES, L. A. *et al*. Pore forming channels as a drug delivery system for photodynamic therapy in cancer associated with nanoscintillators. **Oncotarget**, v. 9, n. 38, p. 25342-25354, 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.25150.

ARIA, M.; CUCCURULLO, C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. **Journal of Informetrics**, v. 11, n. 4, p. 959-975, 2017. DOI: 10.1016/J.JOI.2017.08.007.

CAPASSO, A. Biomedical Applications of Biophotonics. **J Biochem Biotech**, v. 4, n. 1, p. 6, 2021.

CHEN, A.; GROBMYER, S. R.; KRISHNA, V. B. Photothermal Response of Polyhydroxy Fullerenes. **ACS Omega**, v. 5, n. 24, p. 14444-14450, 2020. DOI: 10.1021/ACSOMEGA.0C01018.

DELLINGER, A. *et al*. Application of fullerenes in nanomedicine: An update. **Nanomedicine**, v. 8, n. 7, p. 1191-1208, 2013. DOI: 10.2217/nnm.13.99.

GUO, S. *et al*. Combined photothermal and photodynamic therapy for cancer treatment using a multifunctional graphene oxide. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1365, 2022.

DOI: 10.3390/pharmaceutics14071365.

HAMBLIN, M. R. Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 17, n. 11, p. 1515-1533, 2018. DOI: 10.1039/c8pp00195b.

HSU, C. C.; LIN, S. L.; CHANG, C. A. Lanthanide-doped core-shell-shell nanocomposite for dual photodynamic therapy and luminescence imaging by a single X-ray excitation source. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 9, p. 7859-7870, 2018. DOI: 10.1021/acsami.8b00015.

KAUR, A.; KAUR, P.; AHUJA, S. Förster resonance energy transfer (FRET) and applications thereof. **Analytical Methods**, v. 12, n. 46, p. 5532-5550, 2020. DOI: 10.1039/D0AY01961E.

KIRSANOVA, D. Y. *et al*. Nanomaterials for deep tumor treatment. Mini-Reviews in **Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 6, p. 677-688, 2020. DOI: 10.2174/1389557520666201111161705.

LAGOS, K. J. *et al*. Carbon-based materials in photodynamic and photothermal therapies applied to tumor destruction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 22, 2021. DOI: 10.3390/ijms23010022.

LAKOWICZ, J. R. Principles of fluorescence spectroscopy. 3 ed. New York: **Springer**, 2006. 954 p. E-Book. DOI: 10.1007/978-0-387-46312-4.

LIAO, X.; ZHANG, X. Preparation, characterization and cytotoxicity of carbon nanotube-chitosan-phycocyanin complex. **Nanotechnology**, v. 23, n. 3, p. 035101, 2011. DOI: 10.1088/0957-4484/23/3/035101.

SHIBU, E. S. *et al*. Nanomaterials formulations for photothermal and photodynamic therapy of cancer. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 15, n. 1, p. 53-72, 2013. DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2012.09.004.

VATANSEVER, F. *et al*. Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species - bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 37, n. 6, p. 955-989, 2013. DOI: 10.1111/1574-6976.12026.

YU, H. *et al*. AIE-active photosensitizers: Manipulation of reactive oxygen species generation and applications in photodynamic therapy. **Biosensors**, v. 12, n. 5, p. 348, 2022. DOI: 10.3390/bios12050348.