

Una revisión de nanopartículas de oro: características fisicoquímicas y su respuesta celular en macrófagos

A review of gold nanoparticles: physicochemical properties and their cellular response in macrophages

Williams de Jesús Jiménez-Martínez,* Juan Carlos Vázquez-Lira*[†]

ABSTRACT: The study of nanomaterials (NMs) and their physicochemical properties such as size, chemical nature, composition and shape is of paramount importance. Specifically, gold nanoparticles (AuNPs) and their shapes such as rollers, spheres and cubes, are used in the biomedical field, for example, nanostars and gold cubes have a great resonance effect of the localizing surface plasmon (LSPR) allowing them to be used in diagnosis, marking and tumor therapies; however, the latter lack or have few *in vitro* toxicological studies to ensure their biocompatibility. This review mentions the main characteristics of AuNPs that allow them to be used in these therapies and some of the cell studies that have been carried out with them in macrophage cultures to obtain adequate concentrations for their future medical application.

KEYWORDS: nanoparticles, gold, nanotoxicology, macrophages, cell culture.

RESUMEN: El estudio de los nanomateriales (NMs) y sus propiedades fisicoquímicas como tamaño, naturaleza química, composición y forma es de suma importancia. Específicamente las nanopartículas de oro (AuNPs) y sus formas como rodillos, esferas y cubos son utilizados en el ámbito biomédico; por ejemplo, las nanoestrellas y cubos de oro presentan un gran efecto de resonancia del plasmón de superficie localizador (LSPR), permitiendo ser utilizadas en diagnóstico, marcaje y terapias tumorales; sin embargo, estos últimos carecen o tienen pocos estudios toxicológicos *in vitro* que permiten asegurar su biocompatibilidad. En esta revisión se mencionan las principales características de las AuNPs que permiten usarlas en estas terapias y algunos de los estudios celulares realizados con ellas en cultivos de macrófagos para la obtención de concentraciones adecuadas y su futura aplicación médica.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas, oro, nanotoxicología, macrófagos, cultivo celular.

Introducción

Durante los últimos años y debido a las diferentes propiedades fisicoquímicas relacionadas con su pequeño tamaño, los nanomateriales (NMs) han sido objeto de interés para el estudio y aplicación en industrias como la electrónica, la médica, de ingeniería y de síntesis de nuevos materiales (Barrios, 2020: 1-2). Esto ha

Recibido: 24 de abril, 2023. Aceptado: 22 de noviembre, 2023. Publicado: 23 de enero, 2024.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Laboratorio de Simulación Química, UMIEZ. CDMX, México.

[†] Autor de correspondencia: drjvazque@unam.mx



permitido su mejora para los fines deseados, como por ejemplo, la fabricación de baterías con mayor duración y poco tiempo de carga, de materiales más ligeros y resistentes, la liberación y administración de fármacos auxiliares en el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo el cáncer. De estos últimos, específicamente en el área medicinal y biológica, se requiere, para su aprobación y posterior uso, analizar e identificar su toxicidad mediante modelos *in vitro* e *in vivo*, los cuales brindan resultados para garantizar su seguridad y potencial uso como biomateriales, involucrando en ellos su manipulación desde su síntesis, exposición, comercialización y posterior eliminación (Mohammadpour *et al.*, 2020).

Estos NMs pueden ser desarrollados con distinta naturaleza química, como caso se tienen aquellos a base de polímeros, *quantum dots* (QD), derivados del carbono, cerámicos, óxidos metálicos y no metálicos, presentando estos últimos una gran compatibilidad y buenos resultados en el área biológica y estudios relacionados; por esto, día a día se buscan mejorar las propiedades fisicoquímicas de estas nanopartículas (NPs) metálicas. Una propiedad muy importante e interesante de estas NPs metálicas es el efecto llamado “resonancia localizada del plasmón de superficie” (LSPR, por sus siglas en inglés), el cual incrementa la señal en la detección de algunas moléculas de interés (Romo-Herrera *et al.*, 2016). Justamente, este efecto se presenta en las nanopartículas de oro (AuNPs), las cuales son ampliamente utilizadas en la industria de la electrónica y la medicina, por hacer énfasis en esta última (Fan y Zhang *et al.*, 2020).

Las AuNPs se pueden encontrar en diversas formas como nanoesferas, nanorodillos, nanoestrellas (figura 1), las cuales han servido como novedosos biomateriales, y cuyos diversos estudios y ensayos toxicológicos se han presentado en modelos *in vivo* e *in vitro*, arrojando concentraciones, tamaños y una estabilidad segura para ser utilizadas en los fines deseados (Salata *et al.*, 2004). Para el caso de los modelos *in vitro*, los macrófagos han sido una de las células más usadas debido a encontrarse en gran cantidad en órganos y tejidos del cuerpo, además de ser una de las primeras líneas de defensa del sistema inmunológico. La línea celular más empleada ha sido RAW 264.7 de origen murino, debido a su alto parecido con los macrófagos humanos (Ortega, 2015: 21).

FIGURA 1. Diversas formas de AuNPs.



Fuente: Elaboración de los autores.

Nanopartículas de oro (AuNPs) y su aplicación en la biomedicina

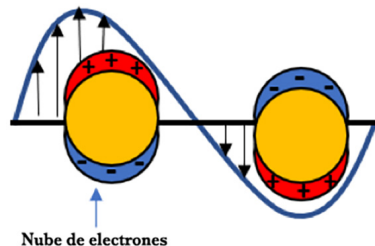
Las nanopartículas de naturaleza metálica y específicamente las basadas en oro han tenido amplias aplicaciones biomédicas. Estos beneficios se deben en

gran medida a sus diversas propiedades fisicoquímicas como su morfología, donde se pueden encontrar como destacables las nanoesferas, nanorrodillos y nanoestrellas por mencionar algunas (Elahi *et al.*, 2018). Además de su característica óptica en la cual destaca la resonancia localizada del plasmón de superficie (LSPR), la cual puede ser modificada para los fines deseados, al alterar la forma y tamaño de las AuNPs, por la facilidad en el cambio de esta propiedad; y, además, la simpleza en la síntesis de estas ha permitido el uso de las nanoesferas como tratamiento contra el cáncer mediante radioterapia y la funcionalización con fármacos oncológicos para su administración en células blanco. Para el caso de los nanorrodillos, estos también han sido empleados directamente como anticancerígenos y acarreadores de fármacos de liberación directa o prolongada y, por último, las nanoestrellas de oro han sido empleadas como biosensores y bioetiquetadores inteligentes (Sztandera *et al.*, 2018).

Importancia y beneficios de la resonancia localizada del plasmón de superficie (LSPR)

Para las nanopartículas metálicas y principalmente las AuNPs con morfología compleja (nanoestrellas y nanopoliedros), una de las propiedades más importantes es su efecto óptico, del cual se tiene una cercana relación con el efecto LSPR, cuyo significado en inglés es “localized surface plasmon resonance”. Este efecto se debe al movimiento oscilante y grupal dado entre los electrones desapareados y libres en la superficie del oro como nanopartícula, en resultado a un haz electromagnético empleado en ellas (figura 2). En este caso, esta radiación está dada por la longitud espectral del infrarrojo cercano, debido a ello su gran dependencia del tamaño y forma que tenga la AuNP usada. (Liz-Marzán *et al.*, 2004). La importancia de este efecto radica en la terapia fototérmica debido a su gran capacidad para absorber la luz y la deslocalización electrónica que produzca, logrando alterar el potencial de membrana de las células blanco. Además de ampliar la señal electromagnética de biomoléculas en concentraciones muy bajas, y que sea de interés su caracterización (Ding-X *et al.*, 2014).

FIGURA 2. Representación del efecto LSPR en AuNPs.



Fuente: Elaboración de los autores.

Nanopartículas anisotrópicas: ¿cómo modificar el efecto LSPR para detectar moléculas de interés?

Con el entendimiento acerca del efecto LSPR y su alcance para aplicaciones médicas, es importante la modificación y manipulación de este para los fines deseados, la morfología de las AuNPs es una característica relevante que ayuda a controlar las propiedades ópticas aprovechando el factor de anisotropía. En esta manipulación destacan, sobre otras nanopartículas, las formas con puntas agudas, pues es en estas zonas donde ocurre una gran concentración de campos eléctricos debido a la alta acumulación de electrones, por lo tanto, una mayor densidad electrónica (Romo-Herrera *et al.*, 2016).

Nanopartículas con forma de estrella, polígonos y cubos dependen mucho de las condiciones usadas durante su síntesis, por ello, este paso es crucial; de estos métodos, uno de los más importantes y por ende de los más utilizados es el método de química húmeda, también conocido como método coloidal, el cual permite controlar la morfología de la AuNP sintetizada y el tamaño de la nanopartícula anisotrópica deseada. La síntesis consta de tres pasos básicos y generales, siendo el primero la creación de AuNPs en forma esférica y con un tamaño muy pequeño, las cuales servirán como semillas en su posterior crecimiento; el siguiente paso es la dilución de estas para controlar el tamaño de la nanopartícula deseada, teniendo en cuenta que entre mayor dilución se realice, se obtendrá un mayor tamaño; por último y más crucial es el crecimiento, pues dependiendo de la forma a obtener, son los reactivos a ocupar, dando mayor importancia a los agentes reductores ocupados (Rioux *et al.*, 2015).

Simulación computacional del efecto LSPR

De acuerdo con el punto anterior, el efecto LSPR puede ser modificado mediante la variación de las propiedades fisicoquímicas de las AuNPs, sin embargo, estos procesos requieren la inversión de tiempo e insumos que pueden no dar los resultados deseados, para ello existen técnicas de simulación computacional con las cuales se pueden modelar estructuras y cuerpos sólidos con diferente geometría y así obtener datos teóricos de su densidad electromagnética y posible aumento del efecto LSPR. Uno de ellos es el método de las diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD), en el cual se resuelven las ecuaciones de Maxwell directamente en el dominio del tiempo, para obtener algoritmos que simulen el campo eléctrico y magnético dentro y alrededor del cuerpo de interés (Oskooi *et al.*, 2010). Este tipo de método, además de ser empleado en el campo del desarrollo de nuevos NMs como en este caso las AuNPs, puede ser usado en electroquímica para el desarrollo de nuevos semiconductores y conductores (Piltyay *et al.*, 2020). En el Laboratorio de Simulación Química de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México (FES Z-UNAM) se realizan esta y otros

tipos de simulaciones permitiéndonos obtener información teórica para ser utilizada por otros departamentos, por ejemplo, en la síntesis de nuevos materiales y moléculas de interés farmacéutico, lo cual hace de la simulación computacional ser de carácter interdisciplinario. Además, los simuladores en fisicoquímica aplicada permiten una mejor planeación de experimentos, siendo posible modificar las variables termodinámicas que afectan las separaciones o determinaciones analíticas (Vázquez-Lira, 2023).

Toxicidad de las AuNPs en macrófagos: la importancia y respuesta de su evaluación en esta línea celular

Las AuNPs han ganado gran interés y aplicaciones en diversas áreas, como la medicina, la electrónica y la industria. Sin embargo, es fundamental comprender y evaluar los posibles efectos adversos que estas nanopartículas pueden tener en la salud humana y el medio ambiente. La evaluación toxicológica de las AuNPs desempeña un papel crucial en la determinación de su seguridad y en la adopción de medidas adecuadas para minimizar cualquier riesgo potencial a continuación se mencionan los diferentes efectos a nivel biológico y ambiental.

- a) *Exposición humana*: con el aumento en el uso de las AuNPs en productos y dispositivos comerciales, la probabilidad de exposición humana a estas nanopartículas ha aumentado significativamente. Estas pueden ingresar al cuerpo humano a través de diferentes vías, como la inhalación, la ingestión o la absorción a través de la piel, por lo tanto, es esencial evaluar los posibles efectos tóxicos que puedan tener en los sistemas biológicos y determinar los niveles seguros de exposición (Navarro *et al.*, 2021).
- b) *Potencial de toxicidad*: aunque las AuNPs se consideran generalmente seguras, su tamaño nanométrico y su alta reactividad área-superficie pueden dar lugar a propiedades únicas que podrían desencadenar efectos tóxicos. Estas nanopartículas pueden generar especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), causar estrés oxidativo y dañar las células (Khan *et al.*, 2019). Además, su capacidad para atravesar las barreras biológicas, como la barrera hematoencefálica o la barrera placentaria, plantea preocupaciones adicionales sobre su toxicidad potencial en órganos y tejidos específicos (Ivlieva *et al.*, 2023).
- c) *Interacciones con biomoléculas*: las AuNPs pueden interactuar con una amplia gama de biomoléculas presentes en el cuerpo humano, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Estas interacciones pueden alterar la estructura y función de estas, lo cual, a su vez, podría tener consecuencias adversas en los procesos biológicos normales. Comprender cómo las nanopartículas de oro interactúan y afectan los componentes esenciales de los sistemas biológicos es fundamental para evaluar su seguridad y minimizar cualquier riesgo potencial.

- d) *Acumulación y distribución en tejidos*: después de la exposición, las AuNPs pueden acumularse en diferentes tejidos y órganos del cuerpo. Esta acumulación puede tener implicaciones tanto a corto como a largo plazo en términos de toxicidad y biodisponibilidad de las nanopartículas, la evaluación de la distribución de las AuNPs en el cuerpo y su capacidad de acumulación en tejidos específicos es esencial para comprender los posibles efectos adversos y determinar sus niveles de seguridad (Morales-Dalmau *et al.*, 2019).
- e) *Potencial ambiental*: además de evaluar la toxicidad en humanos, también es de vital importancia considerar los posibles efectos de las AuNPs en el medio ambiente, pues estas pueden ingresar en los ecosistemas acuáticos y terrestres a través de diversas rutas, como el vertido de productos comerciales o la liberación de residuos industriales (Ermolini *et al.*, 2018).

Para la evaluación toxicológica de los anteriores efectos, se ha desarrollado la nanotoxicología, una rama de las nanociencias encargada del estudio de los mecanismos celulares, detección, identificación e interfaz nano-biológica que tienen las diversas células con las nanopartículas de cualquier naturaleza; y, en esta revisión, específicamente para AuNPs. Con esto se puede garantizar la bioseguridad en su uso, haciendo énfasis en su biocompatibilidad para sistemas *in vitro* e *in vivo* (Radomska *et al.*, 2016). Entendiendo así, los diversos mecanismos de internalización que dependerán fuertemente de sus propiedades fisicoquímicas como el tamaño, distribución, funcionalización y formas de las AuNPs expuestas, provocando, además de los beneficios deseados, alteraciones celulares y por consiguiente modificaciones en el funcionamiento del organismo (Xiapin-Duan *et al.*, 2013).

Los mecanismos de internalización como endocitosis dependiente de clatrina, de caveolinas, de receptores, fagocitosis y macropinocitosis son las formas en que estos materiales se internan e interactúan con la célula, teniendo en común que en general incluyen la formación de vacuolas que atrapan a las AuNPs, se menciona que estos mecanismos no son incluyentes y que una nanopartícula puede presentar distintas vías de internalización en un solo momento, y esto también dependerá del tipo de célula con la cual se encuentren interactuando, así como la actividad fagocítica que presenten, teniendo como ejemplo a los monocitos/macrófagos (Shang *et al.*, 2014). Durante la relación existente AuNP-célula, se producen distintas respuestas celulares como la citotoxicidad, en la cual se pueden provocar daños y cambios morfológicos en la membrana celular al alterar el intercambio de sustancias con el exterior (Lewinski *et al.*, 2018).

Este estrés oxidativo se provoca por el intercambio electrónico de los iones de oro (I) y sus electrones libres con cadenas proteicas, como la cadena respiratoria mitocondrial, provocando la formación de las especies de ROS (J. J-Li *et al.*, 2010). Esta genotoxicidad se debe al daño genético que puede pro-

vocar cambios irreversibles en el ADN, desencadenando deleciones y aberraciones cromosómicas (Paino *et al.*, 2012).

Al final, las respuestas inflamatorias a causa de una respuesta inmunológica por la secreción excesiva de enzimas digestivas, citocinas, granzimas, etc., que al no poder eliminar en su totalidad las AuNPs, aumentan la producción de estas comprometiendo el sitio del daño y los lugares adyacentes (Gutiérrez-Araujo *et al.*, 2021).

Al realizar una adecuada evaluación toxicológica para las diferentes AuNPs, en conjunto con su reporte de su concentración, tamaño y exposición controlada, podrán ser utilizadas como un biomaterial con alto potencial médico y biológico, aquí radica la importancia de emplear modelos toxicológicos como las líneas celulares, poniendo de ejemplo células como los macrófagos (Zong *et al.*, 2017), los cuales son células muy importantes, pertenecen al sistema inmunitario innato, tienen funciones fagocíticas las cuales son necesarias en la respuesta inmune del tipo adaptativo, pues son parte de las tareas con fines eliminativos, reparadores, modeladores, y resaltando el fenómeno de la angiogénesis (Mosser *et al.*, 2021). La distribución de los macrófagos en el cuerpo humano se encuentra tanto en tejidos y órganos, debido a esto su nombre y morfología va a cambiar dependiendo de donde se localicen.

Por otro lado, en relación con las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas, estas pueden modificar el grado de internalización en células inmunológicas y así alterar su toxicidad o ser utilizadas en concentraciones adecuadas para uso terapéutico, mediante inmunomodulación o inmunosupresión, como se ha hecho con nanopartículas de naturaleza metálicas como las nanopartículas de plata (AgNPs) y las referidas en esta revisión, las AuNPs.

Teniendo como ejemplos las evaluaciones realizadas en el Instituto de Magnetismo Aplicado en Madrid, España, por un grupo de investigación, en los cuales aprovecharon la gran plasticidad de los macrófagos y las propiedades fisicoquímicas de nanopartículas metálicas y óxido-metálicas como estrategia inmunoterapéutica en cáncer (Hernando *et al.*, 2007).

Por las características anteriores, esta línea celular es un buen modelo de estudio *in vitro* para la evaluación de la toxicidad de las AuNPs; para este tipo de investigaciones, durante los últimos años se han utilizado dos líneas celulares derivadas de origen murino, como son J774A.1 y RAW 264.7 (Gao *et al.*, 2017), siendo esta última la que tiene mayor relevancia debido a su alta producción de especies de nitrógeno altamente reactivas (RNS), en presencia de lipopolisacáridos, lo cual es un comportamiento muy similar a los macrófagos del cuerpo humano (Nguyen *et al.*, 2016). Estas células murinas fueron aisladas por primera vez por un grupo de investigación norteamericano, para posteriormente ser cultivadas y comercializadas (Ralph *et al.*, 1977).

A continuación, se detallan algunas de las respuestas celulares que se han observado en los macrófagos después de la exposición a nanopartículas de oro.

- 1) *Fagocitosis y endocitosis*: los macrófagos son células fagocíticas especializadas en la captura y eliminación de partículas extrañas. Cuando se exponen a las nanopartículas de oro, los macrófagos pueden fagocitarlas, lo cual implica la internalización de las AuNPs en vesículas llamadas fagosomas. Además de la fagocitosis, estas partículas pueden ser internalizadas por los macrófagos a través de otros mecanismos de endocitosis, como la pinocitosis y la endocitosis mediada por receptores (Zhang-S *et al.*, 2022).
- 2) *Liberación de citocinas inflamatorias y quimiocinas*: la exposición a AuNPs puede desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias por parte de los macrófagos. Estas citocinas incluyen interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e interferón gamma (IFN- γ), entre otras. Estas citocinas inflamatorias pueden propagar la respuesta inflamatoria y reclutar células inflamatorias adicionales al sitio de exposición. Además, los macrófagos también pueden secretar quimiocinas, como la quimiocina CCL2/MCP-1, que reclutan células inflamatorias específicas al lugar de exposición (Chen *et al.*, 2021).
- 3) *Producción de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS)*: la exposición a las AuNPs puede estimular la producción de las ROS en los macrófagos, estas especies reactivas, las cuales incluyen al peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y los radicales libres de oxígeno, pueden desempeñar un papel dual. Por un lado, las ROS pueden actuar como señales de señalización celular, participando en procesos como la activación de vías de señalización intracelular. Por otro lado, un exceso de estas especies puede llevar al estrés oxidativo, dañando las estructuras celulares y contribuyendo a la inflamación y la respuesta inmune (Swartzwelter *et al.*, 2020).
- 4) *Activación de vías de señalización intracelular*: durante la exposición de los macrófagos con las AuNPs, se pueden activar una variedad de vías de señalización intracelular en los macrófagos. Estas vías pueden incluir la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la vía de señalización mitógeno-activada proteína quinasa (MAPK), como la vía de la quinasa p38 y la vía de la quinasa JNK, así como la vía de señalización del inflamasoma. La activación de estas vías de señalización puede regular la expresión génica, la respuesta inflamatoria y la supervivencia celular (Mi *et al.*, 2022).
- 5) *Modulación de la respuesta inmunológica*: la exposición a nanopartículas de oro puede influir en la respuesta inmunológica de los macrófagos. Estos pueden alterar la función de estas células, por ejemplo, en la presentación de antígenos, la producción de citocinas y la capacidad de activación de otras células inmunitarias. Además, las AuNPs pueden influir en la respuesta adaptativa, afectando la diferenciación y la función de linfocitos T y B (Abuarqoub *et al.*, 2022).

Es importante destacar que las respuestas celulares a la exposición de las AuNPs pueden ser altamente dependientes de las características específicas

de las partículas como tamaño y forma. Además, la interacción entre estas y los macrófagos puede ser compleja y aún no comprendida en su totalidad. Por lo tanto, es esencial continuar investigando para obtener un entendimiento más completo de los mecanismos involucrados en la respuesta de los macrófagos a las AuNPs.

En la tabla 1, se muestran diversos estudios de respuestas celulares de macrófagos en relación con la exposición de las nanopartículas de oro, se presenta en general la existencia de un incremento en producción de ROS y de citocinas proinflamatorias.

TABLA 1. Respuestas celulares de macrófagos, por la exposición de AuNPs.

AuNPs	Respuesta celular	Línea celular	Referencia
Nanoesferas	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en citocinas inflamatorias IL-6 y TNF-α. • Incremento en producción de ROS. • Disminución de producción de RNS. 	RAW 264.7	Zhang-Q <i>et al.</i> (2011)
Nanoesferas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de proliferación celular. • Cambios en la morfología. • Incrementos en producción de ROS. 	RAW 264.7	Carlander <i>et al.</i> (2019)
Nanorrodillos	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación del sistema endosomal. • Modificación de la estructura celular. • Incremento en la actividad fagocítica. 	J774A1	Spedalieri <i>et al.</i> (2021)
Nanoesferas	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en la producción de RNS y ROS. • Aumento en efectos antiinflamatorios e inmunosupresivos. • Incremento en secreción de citocinas inflamatorias. 	THP1	Mc Carrick <i>et al.</i> (2021)
Nanoesferas	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en la producción de ROS. • Incremento en la producción de IFN-α e IL-6. • Disminución de la capacidad fagocítica. 	J774A1	Dey <i>et al.</i> (2021)
Nanoesferas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la producción de RNS y TNF-α. • Disminución de citocinas inflamatorias. 	RAW 264.7	Kwak <i>et al.</i> (2022)
Nanorrodillos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la producción de IL-1β. • Disminución en la viabilidad celular. • Incremento del inflamasoma. 	THP1	Vandebriel <i>et al.</i> (2022)
Nanoestrellas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la viabilidad celular. • Incremento en la producción de citocinas inflamatorias. 	C57BL/6	Ahmed <i>et al.</i> (2022)

Fuente: Elaboración de los autores.

Un grupo de investigación asoció que un tamaño menor de nanoesferas de oro de 13 nm facilita la internalización de estas en las células, por lo cual causan mayor toxicidad en comparación con nanoesferas de 45 nm, ambas a una concentración de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Goodman *et al.*, 2004). Por lo tanto, paráme-

tros no solo como la concentración han sido evaluados. Otros estudios compararon el impacto que tiene la forma de las nanopartículas en la viabilidad y morfología celular, teniendo en cuenta los antecedentes en las concentraciones anteriores. Para ello se hicieron valer de dos formas comúnmente sintetizadas de AuNPs para esos años, las nanoesferas y los nanorrodillos de oro, el tamaño utilizado para cada una de ellas fue de 50 y 45 nm, respectivamente, con una exposición celular de 6 h a dos diferentes concentraciones (40 y 60 µg/mL), mostrando que los nanorrodillos presentan mayor daño citotóxico en los macrófagos, así como una disminución en su viabilidad celular, dando a entender que la forma, debido al incremento en su área superficial y la densidad electrónica por parte de las AuNPs que se presentan, tienen una mayor influencia para el daño en estos parámetros (Arnida *et al.*, 2011). Por lo tanto, con estos estudios se establecieron las bases en las cuales se menciona que un menor tamaño, concentraciones y tiempo de exposición altos, así como la complejidad morfológica y el incremento en el área superficial, son importantes en términos de producir daño celular en las distintas líneas celulares de macrófagos.

En la tabla 2, se presenta la comparación de la toxicidad causada por distintos tamaños de esferas y una misma concentración de AuNPs en la viabilidad celular, concluyendo que a un menor tamaño de partícula existe un decremento en la viabilidad celular, mientras que a mayor tamaño no existe una disminución significativa y en algunos casos es parte de un aumento en la proliferación celular.

TABLA 2. Porcentaje de viabilidad celular de macrófagos, por la exposición de nanoesferas de oro a distintos tamaños

Tamaño (nm)	Línea celular	Concentración y tiempo de incubación	Ensayo	Porcentaje de viabilidad	Referencias
13, 45	J774A1	60 µg/mL, 24 h	MTT	93%, 98%	Goodman <i>et al.</i> (2004)
1, 15	J774A1	10 µg/mL, 12 h	MTT	88%, 92%	Pan <i>et al.</i> (2007)
20, 40	THP1	10 µg/mL, 24 h	WST-1	84%, 108%	Haase <i>et al.</i> (2011)
10, 300	RAW 264.7	10 µg/mL, 48 h	PI	100%, 98%	Bancos <i>et al.</i> (2015)
12.1, 31.1, 62.7	RAW 264.7	20 µg/mL, 24 h	MTT	77%, 85%, 105%	Chen-X <i>et al.</i> (2017)
20, 28	THP1	0.6 µg/mL, 24 h	WST-1	98%, 97%	De Matteis <i>et al.</i> (2021)

Fuente: Elaboración de los autores.

Con el desarrollo de la nanotecnología en los últimos años y su aplicación para diversos campos, las nanopartículas de oro han tenido una evolución constante y con ello la creación de complejas formas como las nanoestrellas de oro, las cuales tienen una mayor área superficial y concentración electrónica en comparación con los nanorrodillos y las nanoesferas mencionadas. Esta nueva forma permite el incremento de su efecto SERS para el marcaje y

detección de nuevas moléculas, por esto Gao y su grupo de investigación evaluaron su toxicidad en macrófagos, con respecto a los antecedentes planteados por Arnida. Las nanoestrellas estudiadas tenían un tamaño de 34 nm y fueron comparadas con nanoesferas y nanorrodillos de 50 nm en concentraciones de 40 µg/mL en la línea RAW 264.7, agregando además otros macrófagos como J774A.1, durante 24 h. Encontrando resultados similares entre estas dos estirpes celulares, donde las nanoestrellas presentaban una toxicidad representativa con respecto a las otras dos formas, confirmando con los estudios previos de las propiedades fisicoquímicas de las AuNPs y su influencia en la toxicidad celular. Estos estudios y los que se realicen en años posteriores adquieren mucha relevancia como nanoherramientas en futuras aplicaciones biomédicas, por ejemplo, en tratamiento contra el cáncer, por lo tanto, es prescindible encontrar las concentraciones y tiempo de exposición adecuados de cada forma de las AuNPs y su potencial beneficio (Adewale *et al.*, 2019; Carnovale *et al.*, 2019).

Conclusiones

Las nanopartículas metálicas, específicamente las de oro, tienen grandes propiedades ópticas, debido al efecto LSPR que presentan con sus diferentes morfologías y tamaños, esto les da una amplia aplicación en diferentes campos como la electrónica, síntesis de nuevos materiales y la biomédica. Poniendo el ejemplo de tratamientos contra el cáncer, biomarcadores y bioetiquetadores de moléculas de interés; sin embargo, es necesario conocer el efecto toxicológico que pueden tener, así como sus tamaños y concentraciones seguras de cada una de las distintas formas. Para su evaluación *in vitro*, los macrófagos son un buen modelo celular al ser parte del mantenimiento, función y respuesta inmune del organismo, por lo cual son una de las primeras células de exposición con los nanomateriales. Este tipo de estudios llevados a cabo a lo largo de estos años permite conocer los mecanismos de toxicidad de las AuNPs *in vitro*, y, posteriormente, trasladarse *in vivo*, aunque es necesario realizar estas investigaciones debido al incremento, uso y síntesis de nuevas nanopartículas con propiedades fisicoquímicas diferentes. Además, esto va a permitir modificar a conveniencia estas características para los diversos fines terapéuticos deseados.

Referencias

- Abuarqoub, Duaa, Nouf N. Mahmoud, Rand Zaza, Rana Abu-Dahab, Enam A. Khalil y Dima A. Sabbah. (2022). The *in vitro* immunomodulatory effects of gold nanocomplex on THP-1-derived macrophages. *Journal of Immunology Research*, (febrero): 1-8. <https://doi.org/10.1155/2022/6031776>.
- Adewale, Olusola B., Hajierah Davids, Lynn Cairncross y Saartjie Roux. (2019). Toxicological behavior of gold nanoparticles on various models: influence of physi-

- cochemical properties and other factors. *International Journal of Toxicology*, 38(5): 357-84. <https://doi.org/10.1177/1091581819863130>.
- Ahmed, Wajih, Haolan Zhang y Changyou Gao. (2022). Influence of enantiomeric polylysine grafted on gold nanorods on the uptake and inflammatory response of bone marrow-derived macrophages *in vitro*. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 110(1): 143-55. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37272>.
- Andrea Barrios, Gumiel. (2020). *Síntesis y aplicaciones de sistemas dendríticos nanoestructurados mediante procesos de dendronización*. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá, 1-2.
- Arnida, M. M. Janát-Amsbury, A. Ray, C. M. Peterson y H. Ghandehari. (2011). Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(3): 417-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.010>.
- Blog oficial del Dr. Juan Carlos Vázquez Lira. *Fisicoquímica interactiva*. <https://blogceta.zaragoza.unam.mx/fisico-qa/>.
- Carlander, Ulrika, Klara Midander, Yolanda S. Hedberg, Gunnar Johanson, Matteo Bottai y Hanna L. Karlsson. (2019). Macrophage-assisted dissolution of gold nanoparticles. *ACS Applied Bio Materials*, 2(3): 1006-16. <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00537>.
- Carnovale, Catherine, Gary Bryant, Ravi Shukla y Vipul Bansal. (2019). Identifying trends in gold nanoparticle toxicity and uptake: size, shape, capping ligand y biological corona. *ACS Omega*, 4(1): 242-56. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03227>.
- Chen, Xinyi y Changyou Gao. (2017). Influences of size and surface coating of gold nanoparticles on inflammatory activation of macrophages. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 160(diciembre): 372-80. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.046>.
- Dey, Arindam K., Alexis Gonon, Eve-Isabelle Pécheur, Mylène Pezet, Christian Viliers y Patrice N. Marche. (2021). Impact of gold nanoparticles on the functions of macrophages and dendritic cells. *Cells*, 10(1): 96. <https://doi.org/10.3390/cells10010096>.
- Ding, Xianguang, Chi Hao Liow, Mengxin Zhang, Renjun Huang, Chunyan Li, He Shen, Mengya Liu *et al.* (2014). Surface plasmon resonance enhanced light absorption and photothermal therapy in the second near-infrared window. *Journal of the American Chemical Society*, 136(44): 15684-93. <https://doi.org/10.1021/ja508641z>.
- Elahi, Narges, Mehdi Kamali y Mohammad Hadi Baghersad. (2018). Recent biomedical applications of gold nanoparticles: a review. *Talanta*, 184(julio): 537-56. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.02.088>.
- Ermolin, Mikhail S., Petr S. Fedotov, Alexandr I. Ivaneev, Vasily K. Karandashev, Natalia N. Fedyunina y Andrey A. Burmistrov. (2018). A contribution of nanoscale particles of road-deposited sediments to the pollution of urban runoff by heavy metals. *Chemosphere*, 210(noviembre): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.150>.
- Fan, Miao, Yu Han, Shutao Gao, Hongyu Yan, Lingzhi Cao, Zhenhua Li, Xing-Jie Liang

- y Jinchao Zhang. (2020). Ultrasmall gold nanoparticles in cancer diagnosis and therapy. *Theranostics*, 10(11): 4944-57. <https://doi.org/10.7150/thno.42471>.
- Gao, Jie, María Sánchez-Purra, Hao Huang, Shunhao Wang, Yunan Chen, Xuefeng Yu, Qian Luo, Kimberly Hamad-Schifferli y Sijin Liu. (2017). Synthesis of different-sized gold nanostars for raman bioimaging and photothermal therapy in cancer nanotheranostics. *Science China Chemistry*, 60(9): 1219-29. <https://doi.org/10.1007/s11426-017-9088-x>.
- Goodman, Catherine M., Catherine D. McCusker, Tuna Yilmaz y Vincent M. Rotello. (2004). Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjugate Chemistry*, 15(4): 897-900. <https://doi.org/10.1021/bc049951i>.
- Gutiérrez-Araujo, Melissa Isabel, Rafael Vázquez-Duhalt y Karla Oyuky Juárez-Moreno. (2021). Respuestas celulares de macrófagos a nanopartículas de óxidos metálicos. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 14(27): 1e-16e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.27.69661>.
- Haase, A., J. Tentschert, H. Jungnickel, P. Graf, A. Mantion, F. Draude, J. Plendl *et al.* (2011). Toxicity of silver nanoparticles in human macrophages: uptake, intracellular distribution and cellular responses. *Journal of Physics: Conference Series*, 304(julio): 012030. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/304/1/012030>.
- Hernando, G. A. (2007) Nanotecnología y nanopartículas magnéticas: la física actual en lucha contra la enfermedad. *Rev. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 101(2): 321-327.
- Ivlieva, Alexandra L., Elena N. Petritskaya, Dmitriy A. Rogatkin, Inga Zinicovscaia, Nikita Yushin y Dmitrii Grozdov. (2023). Impact of chronic oral administration of gold nanoparticles on cognitive abilities of mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10): 8962. <https://doi.org/10.3390/ijms24108962>.
- Khan, Ibrahim, Khalid Saeed y Idrees Khan. (2019). Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7): 908-31. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>.
- Kwak, Gi-Young, Yaxi Han, Sul Baik, Byoung-Man Kong, Deok-Chun Yang, Se-Chan Kang y Johan Sukweenadhi. (2022). Gold nanoparticles green-synthesized by the *Suaeda japonica* leaf extract and screening of anti-inflammatory activities on RAW 267.4 macrophages. *Coatings*, 12(4): 460. <https://doi.org/10.3390/coatings12040460>.
- Lewinski, Nastassja, Vicki Colvin y Rebekah Drezek. (2008). Cytotoxicity of nanoparticles. *Small*, 4(1): 26-49. <https://doi.org/10.1002/smll.200700595>.
- Li, Jasmine J., Deny Hartono, Choon-Nam Ong, Boon-Huat Bay y Lin-Yue L. Yung. (2010). Autophagy and oxidative stress associated with gold nanoparticles. *Biomaterials*, 31(23): 5996-6003. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.014>.
- Liz-Marzán, L. M. (2020). Nanometals: formation and color. In *Colloidal synthesis of plasmonic nanometals*. Jenny Stanford Publishing, 1-13.
- Matteis, Valeria de, Mariafrancesca Cascione, Loris Rizzello, Daniela Erminia Manno, Claudia di Guglielmo y Rosaria Rinaldi. (2021). Synergistic effect induced by gold nanoparticles with polyphenols shell during thermal therapy: macro-

- phage inflammatory response and cancer cell death assessment. *Cancers*, 13(14): 3610. <https://doi.org/10.3390/cancers13143610>.
- McCarrick, Sarah, Klara Midander, Magdaléna Krausová, Ulrika Carlander y Hanna L. Karlsson. (2021). Gold nanoparticles dissolve extracellularly in the presence of human macrophages. *International Journal of Nanomedicine*, 16(August): 5895-5908. <https://doi.org/10.2147/IJN.S314643>.
- Mi, Xiao-Jie, Xing Yue Xu, Han Sol Choi, Hoon Kim, Ik-Hyun Cho, Tae-Hoo Yi y Yeon-Ju Kim. (2022). The immune-enhancing properties of Hwanglyeonhaedok-Tang-Mediated biosynthesized gold nanoparticles in macrophages and splenocytes. *International Journal of Nanomedicine*, 17(enero): 477-94. <https://doi.org/10.2147/IJN.S338334>.
- Mohammadpour, Raziye, Darwin L. Cheney, Jason W. Grunberger, Mostafa Yazdimamaghani, Jolanta Jedrzkiewicz, Kyle J. Isaacson, Marina A. Dobrovolskaia y Hamidreza Ghandehari. (2020). One-year chronic toxicity evaluation of single dose intravenously administered silica nanoparticles in mice and their *ex vivo* human hemocompatibility. *Journal of Controlled Release*, 324(August): 471-81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.027>.
- Mosser, David M., Kajal Hamidzadeh y Ricardo Goncalves. (2021). Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(3): 579-87. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00541-3>.
- Navarro Espinoza, Sofia, Diana Meza-Figueroa, Diego Soto-Puebla, Beatriz Castañeda y Martín Pedroza-Montero. (2021). Nanopartículas: efectos en la salud humana y el medio ambiente. *Epistemus*, 15(30). <https://doi.org/10.36790/epistemus.v15i30.166>.
- Nguyen, Kathy C., Laura Richards, Andrey Massarsky, Thomas W. Moon y Azam F. Tayabali. (2016). Toxicological evaluation of representative silver nanoparticles in macrophages and epithelial cells. *Toxicology in Vitro*, 33(junio): 163-73. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.03.004>.
- Ortega Reyes, Jennifer. (2015). *Expresión y liberación de las formas de furina durante la diferenciación celular y la con LPS*. Tesis de maestría. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 21.
- Oskooi, Ardavan F., David Roundy, Mihai Ibanescu, Peter Bermel, J. D. Joannopoulos y Steven G. Johnson. (2010). Meep: a flexible free-software package for electromagnetic simulations by the FDTD method. *Computer Physics Communications*, 181(3): 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2009.11.008>.
- Paino, Iêda María Martínez, Valéria Spolon Marangoni, Rita de Cássia Silva de Oliveira, Lusânia María Greggi Antunes y Valtencir Zucolotto. (2012). Cyto and genotoxicity of gold nanoparticles in human hepatocellular carcinoma and peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology Letters*, 215(2): 119-25. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.09.025>.
- Pan, Yu, Sabine Neuss, Annika Leifert, Monika Fischler, Fei Wen, Ulrich Simon, Günter Schmid, Wolfgang Brandau y Willi Jahnen-Dechent. (2007). Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*, 3(11): 1941-49. <https://doi.org/10.1002/sml.200700378>.

- Piltyay, Stepan Yrew Bulashenko, Yevhenii Herhil y Oleksandr Bulashenko. (2020). *FDTD and FEM simulation of microwave waveguide polarizers*. En 2020 IEEE 2nd International Conference on Advanced Trends in Information Theory (ATIT). IEEE, 357-63. <https://doi.org/10.1109/ATIT50783.2020.9349339>.
- Radomska, Anna, Jaroslaw Leszczyszyn y Marek Radomski. (2016). The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: new opportunities and challenges. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1): 151-62. <https://doi.org/10.17219/acem/60879>.
- Ralph, P. y Nakoinz, I. (1977). Antibody-dependent killing of erythrocyte and tumor targets by macrophage-related cell lines: enhancement by PPD and LPS. *The Journal of Immunology*, 119(3): 950-954. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.119.3.950>.
- Rioux, David y Michel Meunier. (2015). Seeded growth synthesis of composition and size-controlled gold-silver alloy nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 119(23): 13160-68. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b02728>.
- Romo-Herrera, J. M., A. L. González, L. Guerrini, F. R. Castiello, G. Alonso-Núñez, O. E. Contreras y R. A. Alvarez-Puebla. (2016). A study of the depth and size of concave cube Au nanoparticles as highly sensitive SERS probes. *Nanoscale*, 8(13): 7326-33. <https://doi.org/10.1039/C6NR01155A>.
- Salata, O. (2004). Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2(1): 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>.
- Shang, Li, Karin Nienhaus y Gerd Ulrich Nienhaus. (2014). Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. *Journal of Nanobiotechnology*, 12(1): 5. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-5>.
- Spedalieri, Cecilia, Gergo Péter Szekeres, Stephan Werner, Peter Guttmann y Janina Kneipp. (2021). Probing the intracellular bio-nano interface in different cell lines with gold nanostars. *Nanomaterials*, 11(5): 1183. <https://doi.org/10.3390/nano11051183>.
- Swartzwelter, Benjamin J., Francesco Barbero, Alessandro Verde, Maria Mangini, Mari-nella Pirozzi, Anna Chiara De Luca, Victor F. Puentes, Luciana C. C. Leite, Paola Italiani y Diana Boraschi. (2020). Gold nanoparticles modulate BCG-induced innate immune memory in human monocytes by shifting the memory response towards tolerance. *Cells*, 9(2): 284. <https://doi.org/10.3390/cells9020284>.
- Sztandera, Krzysztof, Michał Gorzkiewicz y Barbara Klajnert-Maculewicz. (2019). Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular Pharmaceutics*, 16(1): 1-23. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00810>.
- Tyner, Katherine, Simona Bancos y David Stevens. (2014). Effect of silica and gold nanoparticles on macrophage proliferation, activation markers, cytokine production y phagocytosis *in vitro*. *International Journal of Nanomedicine*, diciembre, 183. <https://doi.org/10.2147/IJN.S72580>.
- Vandebriel, Rob J., Sylvie Remy, Jolanda P. Vermeulen, Evelien G. E. Hurkmans, Kirsten Kevenaar, Neus G. Bastús, Beatriz Pelaz *et al.* (2022). Pathways related to NLRP3 inflammasome activation induced by gold nanorods. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10): 5763. <https://doi.org/10.3390/ijms23105763>.

- Zhang, Qin, Victoria M. Hitchins, Amanda M. Schrand, Saber M. Hussain y Peter L. Goering. (2011). Uptake of gold nanoparticles in murine macrophage cells without cytotoxicity or production of pro-inflammatory mediators. *Nanotoxicology*, 5(3): 284-95. <https://doi.org/10.3109/17435390.2010.512401>.
- Zhang, Siyue, Fangyuan Xie, Kaichun Li, He Zhang, You Yin, Yuan Yu, Guangzhao Lu *et al.* (2022). Gold nanoparticle-directed autophagy intervention for antitumor immunotherapy via inhibiting tumor-associated macrophage M2 polarization. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7): 3124-38. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.008>.
- Zong, Jingyi, Steven L. Cobb y Neil R. Cameron. (2017). Peptide-functionalized gold nanoparticles: versatile biomaterials for diagnostic and therapeutic applications. *Biomaterials Science*, 5(5): 872-86. <https://doi.org/10.1039/C7BM00006E>.