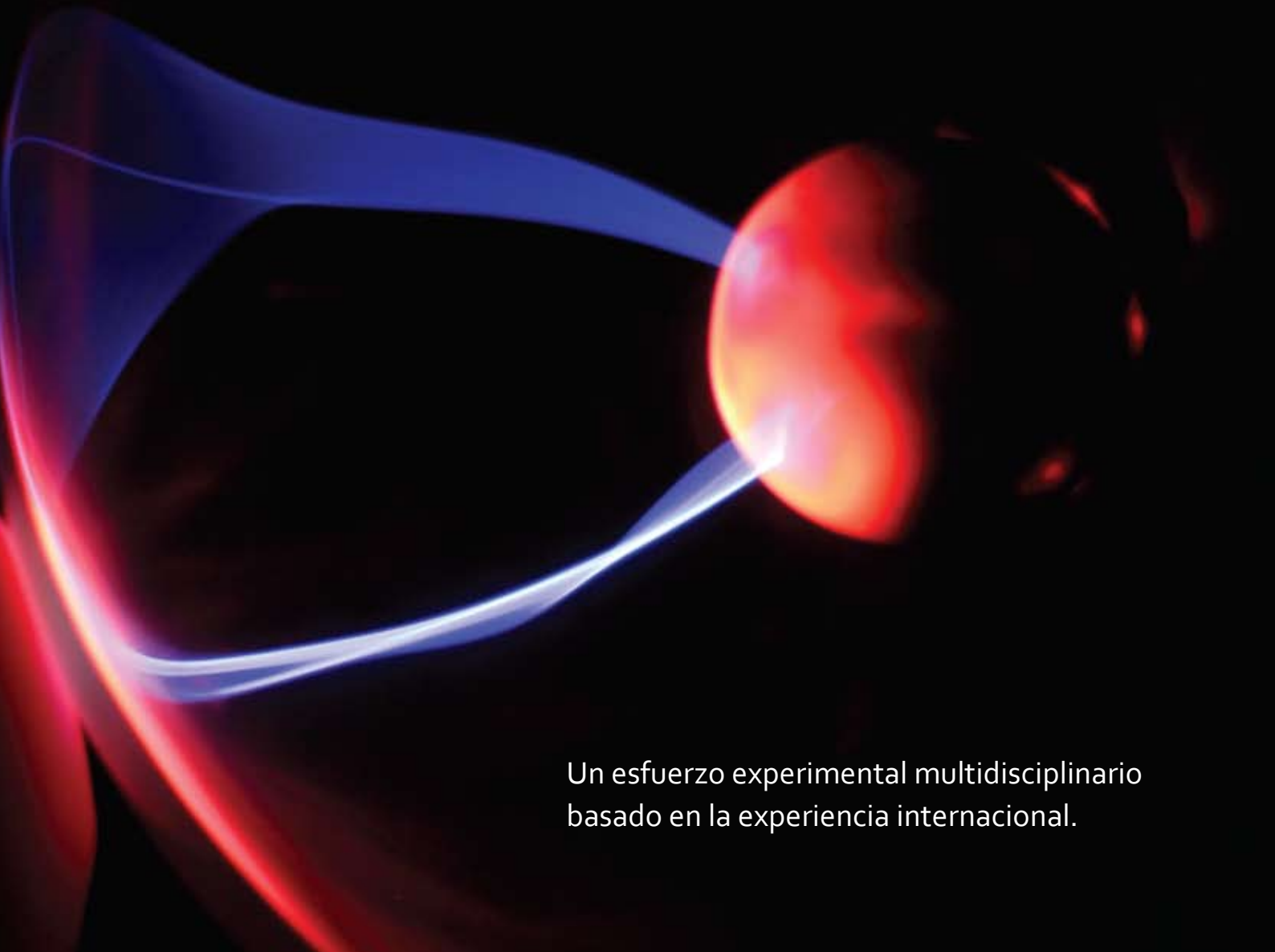


Terapias alternativas contra el cáncer

basadas en la aplicación de campos eléctricos

Guillermo Marshall y Cecilia Suárez

Departamento de Computación, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA

An abstract graphic featuring a glowing red sphere on the right side, with several blue, ethereal, and curved lines or ribbons extending from it towards the left. The background is dark, making the glowing elements stand out.

Un esfuerzo experimental multidisciplinario
basado en la experiencia internacional.

El cáncer es la segunda causa de muerte por enfermedad en el mundo y su incidencia sigue creciendo con el aumento de la contaminación y del envejecimiento del promedio poblacional. La Argentina no es la excepción, como lo muestran las estadísticas del Ministerio de Salud (Estadísticas Vitales de 2002 a 2006). Además de un problema médico, el cáncer es un problema económico: el impacto en la economía es enorme y la tendencia actual en los países centrales es invertir recursos en investigación, prevención y tratamiento precoz de la enfermedad, ya que el tratamiento de estadios avanzados resulta, a nivel poblacional, una carga económica excesiva y potencialmente inabordable aun por los países con mayores recursos.

Los desafíos fundamentales en la terapia contra el cáncer son el *targeting* y el *delivery* localizado. El *targeting* es la capacidad de la droga de llegar al sitio o blanco específico y el *delivery* es la capacidad de entrega o liberación de la droga en dicho blanco. Idealmente, se debería poseer una droga inteligente que atravesara las numerosas barreras biológicas existentes en el organismo, llegara al *target* (blanco) constituido por la células tumorales, marcara claramente sus posiciones para una posible cirugía o las destruyera con tal precisión que dejara las células sanas adyacentes intactas. Al presente, este escenario es utópico aunque se piensa que la nanotecnología aliada a la biología molecular podría llegar a hacerlo realidad en un futuro no muy lejano.

La realidad actual está muy lejos del escenario soñado. Las drogas usadas en quimioterapia penetran en todas las células del organismo sin discriminar si éstas son sanas o no; entre otras cosas, alteran fenómenos asociados a la duplicación del ADN en células en crecimiento y previenen el crecimiento rápido. Son más tóxicas en las células cancerígenas que en las sanas pero solo moderadamente, sin dejar de afectar a estas últimas. Por esto los pacientes padecen tantos efectos colaterales de la quimioterapia incluyendo náuseas, pérdida del pelo y anemia. Estos efectos colaterales limitan severamente la dosis máxima permitida. Además, la rápida eliminación y la amplia distribución en órganos y tejidos fuera del *target* requieren la administración de droga en grandes cantidades, hecho que en general no es económico y a veces resulta complicado debido a la toxicidad no específica. Este ciclo vicioso de grandes dosis y su concomitante toxicidad es una limitación mayor en las actuales terapias del cáncer. En muchos casos se observa que el paciente sucumbe por los efectos dañinos de la toxicidad de la droga mucho antes que por causas debidas al tumor.

En síntesis, a pesar de los grandes avances científicos logrados en la lucha contra este mal, aun es necesario buscar soluciones más integrales, económicas y con menos efectos secundarios adversos. En este contexto, nosotros estudiamos el uso de campos eléctricos para la eliminación de tumores sólidos que podría representar una alternativa a la cirugía, la radio o la quimioterapia tradicionales.

Existen tres tratamientos antitumorales basados en campos eléctricos que ya han alcanzado la aplicación clínica y que básicamente se diferencian por el tipo de campo eléctrico utilizado y si éste se combina o no con drogas antitumorales. Estos son:

- 1) El tratamiento electroquímico o electroacupuntura (ECHT por sus siglas en inglés) que consiste en la aplicación de un campo eléctrico constante a través de dos o más electrodos insertos localmente en el tejido tumoral con el objeto de eliminarlo por necrosis (en general en humanos se utilizan 6-8 V/cm en períodos que van de minutos a horas).
- 2) La electroquimioterapia (ECT por sus siglas en inglés) que consiste en la aplicación de un campo eléctrico pulsante de alta frecuencia combinada con el uso de quimioterapia, provocando un aumento temporario de la permeabilidad de la membrana celular (electroporación), y permitiendo así la penetración de la droga (en general en humanos se utilizan trenes de pulsos de 100 μ seg de duración y campos de 1000-1300V/cm y frecuencia de 1 Hz.)
- 3) Los denominados *campos eléctricos tratantes de tumor* (TTF por sus siglas en inglés), una técnica más reciente, que consiste en el uso de campos eléctricos pulsantes y rotantes, de frecuencias intermedias y baja intensidad, que retardan la proliferación o destruyen las células cancerígenas (en general en humanos se aplican campos eléctricos de 2V/cm con frecuencias de 100kHz, con un ciclo de 1Hz entre pares de electrodos perpendiculares, dieciocho horas por día en períodos que oscilan entre semanas y años).

ECHT

A pesar de que la ECHT es conocida desde fines del siglo XIX, se considera que el médico radiólogo sueco Bjorn Nordenstron fue el pionero en la utilización de dicha terapia. A fines de la década del 1970, Nordenstron trató 34 tumores primarios de pulmón aplicando un campo eléctrico con dos electrodos de platino. Posteriormente, en su libro de 1983 describe los resultados del tratamiento de 26 tumores de pulmón en veinte pacientes. Obtuvo regresión en 12 de los 26 tumores y ningún signo de rebrote fue detectado luego de un período de 2-5 años de seguimiento. En general, se ha documentado la destrucción del tejido tumoral por ECHT en una amplia gama de tumores sólidos, con una mayor eficacia observada en cáncer de piel, cavidad oral y tiroides.

Siguiendo los trabajos de Nordenstron, Xin Yu-Ling y colaboradores en China extendieron la terapia de ECHT a todo el país (más de quince mil pacientes han sido tratados en los últimos quince años). Más recientemente, von Euler y colaboradores presentaron resultados de

proliferación celular y apoptosis en cáncer de mama en ratas luego de un tratamiento por ECHT. Actualmente, hay varios grupos trabajando en Australia, Cuba, Japón, Suecia, Brasil y Estados Unidos; una extensa revisión sobre el tema se encuentra en el trabajo de Nilsson y colaboradores en la revista *Bioelectrochemistry* de 2000. Algunas de las ventajas de ECHT son su simplicidad, efectividad, bajo costo y efectos secundarios mínimos.

ECT

El voltaje transmembranal inducido en una célula sujeta a un campo eléctrico resulta en un incremento de la permeabilidad de la membrana, lo que posibilita que ciertas moléculas puedan ser transportadas al interior de la célula. Este proceso se denomina *electroporación* y ha sido ampliamente utilizado en biología molecular y campos relacionados. La ECT es una técnica más reciente basada en electroporación combinada con el uso de quimioterapia, lo que permite una mayor eficiencia terapéutica dado que una mayor cantidad de droga puede penetrar la célula (se usa especialmente con drogas como la bleomicina o el cisplatino que son eficaces *per se*, pero no efectivas al ser impermeables o poco permeables). Estudios pioneros sobre ECT fueron realizados por L. Mir *et al.* del Institute Gustave Roussy, Francia; su trabajo estimuló a otros grupos, entre ellos, a D. Miklavcic *et al.* del Instituto de Oncología, Ljubljana, Eslovenia. Una reciente recopilación de ECT se encuentra en el *European Journal of Cancer* de 2006. Al presente, más de doscientos pacientes con nódulos tumorales han sido tratados con ECT utilizando bleomicina o cisplatino. La mayoría de los pacientes poseían metástasis de melanoma, seguido de otros con metástasis de piel, cabeza y cuello, mama, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi y chondrosarcoma. Los resultados del tratamiento mostraron una buena efectividad antitumoral con aproximadamente 80% de respuestas objetivas de los nódulos tumorales tratados. De hecho, siendo la ECT una terapia contra el cáncer altamente efectiva y segura, se ha transformado en un tratamiento estándar para nódulos tumorales cutáneos y subcutáneos, principalmente como un paliativo, pero progresos futuros en el desarrollo de nuevos electrodos sin duda extenderán su uso como una efectiva técnica de ablación tumoral. Una excelente ilustración de ECT se encuentra en el video desarrollado por Gregor Sersa y Damijan Miklavcic (<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=1038>).

TTF

A diferencia de las células sanas que poseen mecanismos que regulan cuán rápido pueden subdividirse, el cáncer se caracteriza por la división celular fuera de control. Muchas drogas antitumorales interfieren con el

ciclo de división celular; alcanzan tanto a células sanas como a cancerígenas, pero mayormente atacan a estas últimas. Desgraciadamente, algunos tipos de células sanas (que se encuentran, por ejemplo, en la médula espinal, en el tracto intestinal o en los folículos pilosos) se subdividen con la misma rapidez que las células cancerígenas y son atacadas indiscriminadamente. En consecuencia, los pacientes bajo quimioterapia a menudo pierden el pelo y son susceptibles a infecciones. El daño a las células sanas limita la dosis tolerada y por ende la efectividad del tratamiento. Yoram Palti y colaboradores, del Technion-Israel Institute of Technology, demostraron que también se puede interrumpir la subdivisión celular aplicando campos eléctricos de solamente 1-2volts/cm (TTF). En cultivos de células *in vitro* encontraron que aplicando TTFs, estas tardaban más para subdividirse y en algunos casos se desintegraban durante la subdivisión. La explicación sugerida es que durante la *citocinesis* (separación de las dos células hijas durante la división celular) las fuerzas unidireccionales inducidas por los campos eléctricos no uniformes tienen un efecto mayor en la zona del 'cuello de botella' que separa a las células hijas, interfiriendo con el proceso normal e induciendo *dielectroforesis* (movimiento de moléculas polares inducido por campos eléctricos no uniformes). Palti y colaboradores aplicaron a pacientes con glioblastoma multiforme recurrente (un tipo de tumor cerebral con muy baja sobrevida) TTF de baja intensidad y frecuencia de 200Kz durante dieciocho horas/día, lo que resulta en una sobrevida promedio de 62 semanas contra 30 semanas del tratamiento clásico. Actualmente, estudian la aplicación de TTF en combinación con dosis bajas de drogas antitumorales.

El Laboratorio de Sistemas Complejos

El Laboratorio de Sistemas Complejos (LSC) del Departamento de Computación de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEYN) de la UBA, en colaboración con el Departamento de Inmunobiología del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, UBA, estudian estos tres tipos de terapias que involucran la utilización de campos eléctricos (ECHT, ECT y TTF), así como la posible aplicación combinada de estas terapias para favorecer la entrada de un fármaco al interior de la masa tumoral y al interior de la célula, respectivamente. Este estudio se realiza a través de modelos *in vivo* con ratones *balb/c* con cámara transparente dorsal, modelos *in vitro* con esferoides (cultivo de células tumorales) y modelos *in silico* o modelos matemáticos (www.lsc.dc.uba.ar).

Resultados concernientes a la ECHT potencialmente de significativa implicancia para la determinación de condiciones operativas óptimas ya han sido publicados en la revista *Bioelectrochemistry* de 2007. Los mismos con-

sisten en simulaciones computacionales de la aplicación de campos eléctricos constantes, contrastadas con experimentos in vivo en ratones y con experimentos in vitro en modelos de matriz extracelular (ECM).

La terapia electroquímica (ECHT) un poco más de cerca

A pesar de la amplia utilización de la ECHT a nivel clínico en China, la investigación clínica del tema en Occidente es aún muy escasa e incipiente (se han iniciado estudios de fase I en Brasil y en Cuba). Antes de que se pueda generalizar el uso clínico de la ECHT en Occidente, es necesario desarrollar una estrategia confiable de optimización de dosis. Una manera de lograr esto es a través de un estudio interdisciplinario mediante una combinación de modelos experimentales in vivo e in vitro y modelos matemático-computacionales. El LSC, junto con el INQUIMAE de la FCEYN, UBA, posee una amplia experiencia en modelos experimentales y computacionales en problemas de fisicoquímica hidrodinámica, y son actualmente referentes a nivel internacional en el estudio experimental y teórico de la electrodeposición (ECD por sus siglas en inglés) en celdas delgadas. En un experimento de ECD, la celda electrolítica consiste en dos vidrios planos que encierran dos electrodos paralelos y una sal metálica en solución (por ejemplo, sulfato de cobre en agua destilada). Un campo eléctrico aplicado entre electrodos produce depósitos ramificados por reducción de los iones metálicos. En esta área se han elucidado problemas fundamentales de la interacción fisicoquímica hidrodinámica en fluidos altamente viscosos. Esta experiencia ha servido para su extensión al estudio del transporte iónico en tejidos sometidos a un campo eléctrico constante donde, naturalmente, el problema se torna más complejo. En

analogía con ECD, aquí podemos introducir la idea de una celda bioelectroquímica delgada, BEC (por sus siglas en inglés). En un experimento BEC, la celda bioelectrolítica consiste en dos vidrios planos que encierran dos electrodos puntuales o paralelos y un electrolito que puede ser un tejido vivo o un cultivo celular. Un campo eléctrico aplicado entre electrodos produce complejas reacciones químicas. En el caso de la ECHT, un sustancial cambio de pH, con una alta acidificación en el ánodo y basificación en el cátodo. Se acepta en general que este cambio de pH es una de las principales causas de la destrucción tisular. De aquí se desprende la importancia del estudio del transporte iónico ya que es central para lograr la optimización de ECHT para cada tipo de tumor a tratar.

Las barreras biológicas de distinto tipo que un agente terapéutico debe atravesar eficazmente para poder actuar sobre su *target* están representadas principalmente por las paredes del capilar sanguíneo (si la administración es endovenosa), la matriz extracelular y la membrana celular. En el caso de muchos tumores estas barreras, sumadas a la pre-

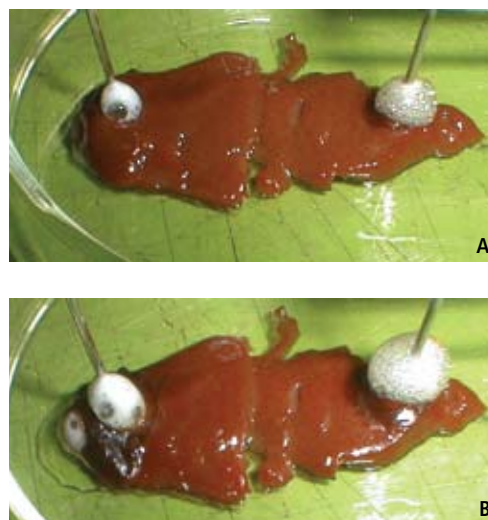
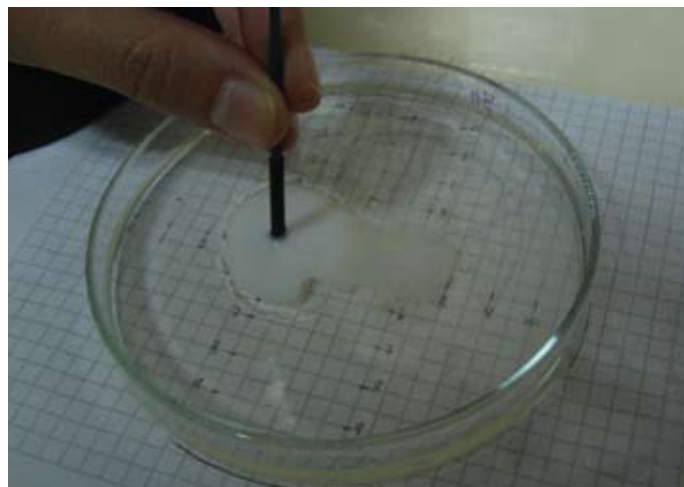
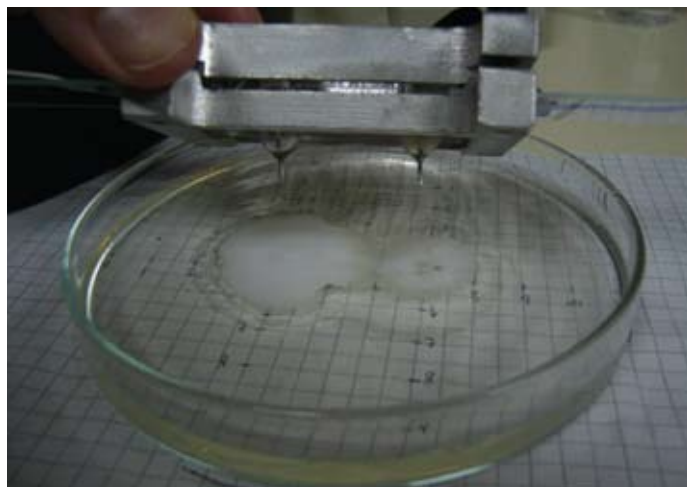


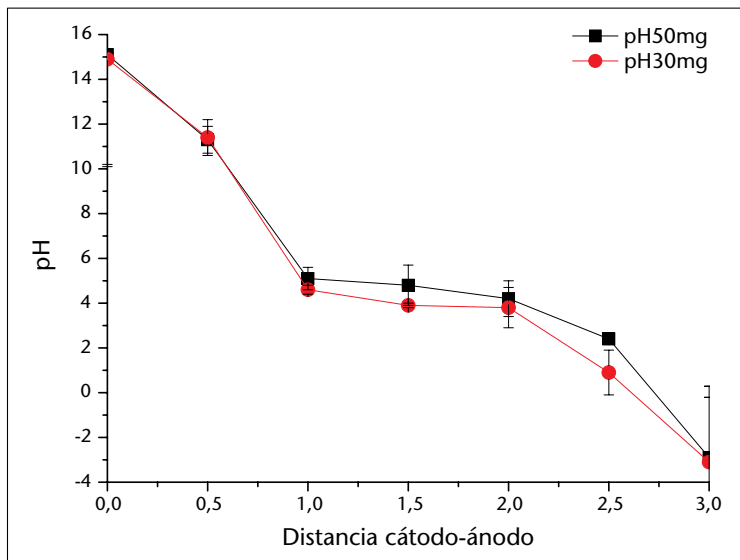
Figura 1. Ejemplo puramente ilustrativo de aplicación de ECHT en un tejido de hígado: el tratamiento induce deshidratación en el ánodo (+) e hidratación en el cátodo (-), fenómeno asociado en parte al movimiento de agua por electroósmosis. A: al comienzo del tratamiento; B: luego del tratamiento (el círculo en verde indica la zona anódica deshidratada y el agua expulsada).

Figura 2. Modelo in vitro de ECHT con gel de colágeno: ubicación de electrodos (izquierda), medición del pH sobre la línea cátodo-ánodo luego de la aplicación de ECHT utilizando un microelectrodo (derecha).



sencia de una elevada presión osmótica interna, impiden que la droga llegue por simple difusión a eliminar todas las células cancerígenas y, como consecuencia, a una regresión tumoral. La utilización de campos eléctricos específicos, que al transporte iónico por difusión añaden la migración y la convección, pueden ayudar a elevar significativamente el *delivery* del agente terapéutico, aumentando su poder sin aumentar la dosis ni los efectos secundarios sistémicos.

Figura 3. Perfil espacial de la distribución del pH a lo largo de geles de colágeno I de distinta concentración (30 y 50mg/ml) luego de una ECHT a una dosis de 3 coulombs. El cátodo (electrodo negativo) y el ánodo (electrodo positivo) se ubican a 5 y 8cm del borde del gel, respectivamente. Se observa basificación y acidificación inducidas en cátodo y ánodo, respectivamente.



La figura 1 muestra un ejemplo puramente ilustrativo de la aplicación de ECHT a un tejido (a la izquierda antes del tratamiento a la derecha, luego del tratamiento). El círculo en verde muestra la zona de deshidratación tisular que se genera en el ánodo (polo positivo) lo que lleva a un sustancial transporte de agua del ánodo al cátodo. Precisamente se pretende elucidar su incidencia en el transporte iónico.

Ciertas limitaciones de los modelos in vivo pueden ser salvadas con modelos in vitro utilizando geles de colágeno o de agar-agar. En la figura 2 se muestra un modelo de ECHT in vitro de colágeno sujeto a un campo eléctrico donde se asume que el gel posee propiedades fisicoquímicas e hidrodinámicas cercanas a la matriz extracelular de un tumor sólido (la utilización del colágeno se basa en que constituye más del 70% de un tumor sólido).

La figura 3 muestra los resultados de la medición de la variación de pH (correspondiente a la experiencia de la figura 2) a posteriori de la aplicación de un ECHT. Se observa la marcada basificación y acidificación que se producen en el cátodo y ánodo, respectivamente. Esto se debe a que, en un proceso dinámico, partiendo de un estado inicial con condiciones de pH homogéneo, la ECHT induce la evolución de dos frentes de pH opuestos que avanzan en sentido contrario hasta colisionar entre sí. Desde los electrodos y hacia la periferia, el pH alcanza nuevamente estados más cercanos al inicial.

Para determinadas mediciones experimentales, la utilización de un gel de agar es más conveniente debido a sus propiedades para estudios ópticos y por su mayor resistencia química. La figura 4 es un ejemplo en

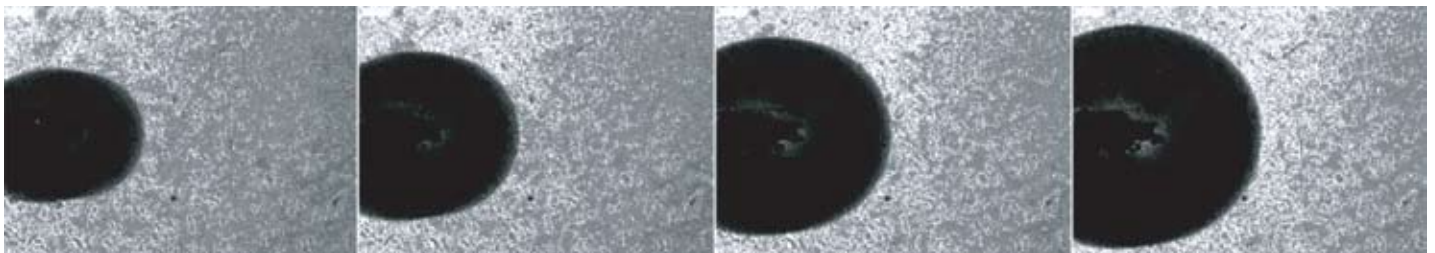


Figura 4. Imágenes a distintos tiempos (75, 150, 225 y 300 segundos) de la región catódica alcalina casi esférica (visualizada por los pixeles oscuros con el cátodo en su centro). El contraste de imágenes es realizado con fenolftaleína (que vira al rojo con pH = 8,5) y técnicas de absorción óptica.

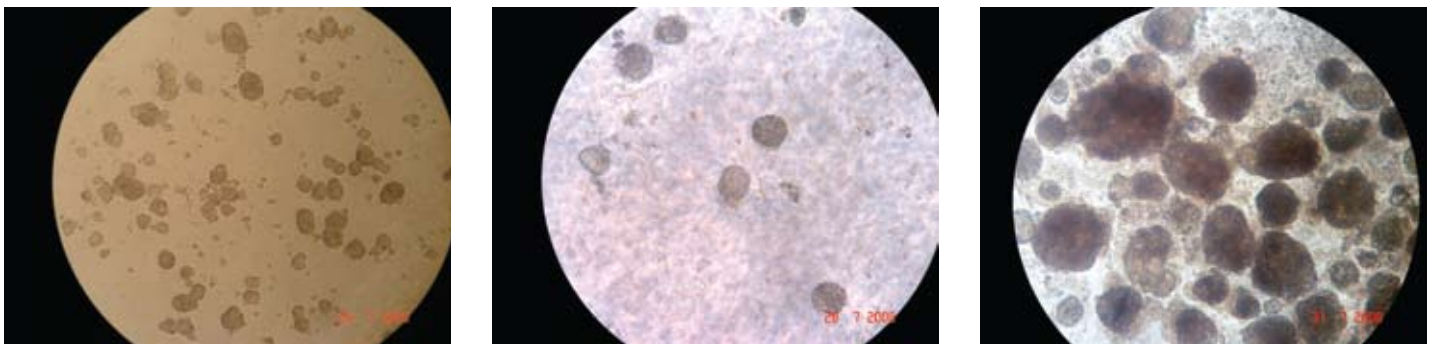
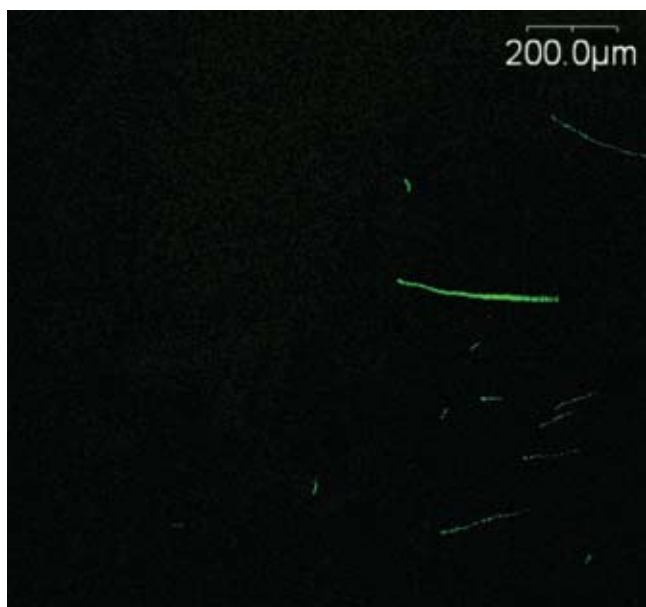


Figura 5. Imágenes amplificadas (100x) del crecimiento de esferoides multicelulares (LM3). Cultivo a: los tres días (izquierda), once días (centro), y catorce días (derecha).

un modelo in vitro de la aplicación de ECHT a un gel de agar, en este caso conteniendo un indicador de pH (fenolftaleína que vira al rojo en medio alcalino), revelando la presencia de una onda de pH básico. La figura muestra una secuencia de fotografías de la evolución del frente alcalino esférico (zona oscura con el cátodo en su centro). El borde de este frente modela la zona alcanzada por el tratamiento y la medición de la velocidad de propagación del mismo es relevante para la optimización de la terapia en ensayos clínicos.

Un ejemplo de un modelo in vitro más cercano a la realidad, que incorpora un cultivo celular, es el creci-

Figura 6. Superposición de imágenes confocales que indican la trayectoria de dendrímeros (nanopartículas con capacidad de transporte de drogas) con carga eléctrica negativa superficial en un gel de colágeno sometido a un campo eléctrico constante (ECHT). El ánodo (-) está ubicado a la izquierda y el cátodo (+), a la derecha. Las partículas se mueven de izquierda a derecha e indican la dirección del movimiento (hacia el polo positivo), lo que evidencia que las mismas pueden ser direccionadas a voluntad en un campo eléctrico.



miento de esferoides multicelulares, que constituye un modelo de tumor avascular. Consiste en un cultivo tridimensional de células tumorales agrupadas en esferoides creciendo en un sustrato de agar en un medio acuoso. A medida que el esferoide crece desarrolla tres niveles distintos: una región central o núcleo necrótico de células muertas, una región intermedia de células quiescentes pero viables, y una región o borde externo de células viables en activa proliferación. El crecimiento es, entre otras cosas, función del nutriente y puede cuantificarse por el área de los esferoides. El objetivo es ver cómo el crecimiento es afectado por un campo eléctrico asociado o no con nanodrogas. Este modelo fue implementado experimentalmente por miembros del LSC en colaboración con el Instituto de Biología y Medicina Experimental, y las simulaciones numéricas fueron realizadas en la supercomputadora Blue Gene de IBM, en colaboración con el IBM Watson Research Center, Estados Unidos. La figura 5 muestra imágenes de diferentes etapas del crecimiento de esferoides multicelulares.

Para estudiar el efecto de un campo eléctrico sobre nanopartículas con cargas eléctricas, la figura 6 ilustra un experimento in vitro en el que un conjunto de dendrímeros, con carga eléctrica superficial negativa y con capacidad de transportar un agente terapéutico, es capaz de moverse en un gel bajo un campo eléctrico (en la figura, la dirección del campo eléctrico es de izquierda a derecha). Esto implica que la ECHT es capaz de generar un movimiento migratorio que puede ser explotado en el *delivery* de droga de la quimioterapia.

Para una caracterización más aproximada a la realidad de un tejido tumoral es necesario conocer el patrón estructural de la matriz extracelular (ECM, por sus iniciales en inglés) a escala microscópica. La figura 7 muestra imágenes de un microscopio de fuerza atómica de una ECM obtenida de la dermis de cerdo. A la izquierda imagen de la muestra (A: 5 x 5 μm), a la derecha, una ampliación de la misma (B: 1 x 1 μm).

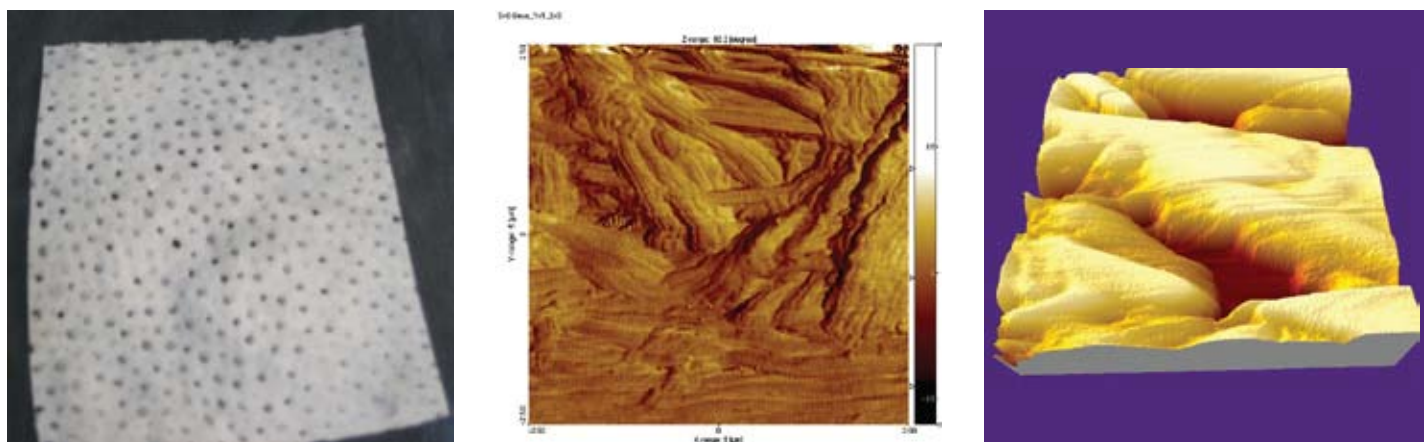


Figura 7. Matriz extracelular (ECM) obtenida de la dermis de cerdo (izquierda); imágenes de ECM amplificadas obtenidas con un microscopio de fuerza atómica (AFM): 5 x 5 μm (centro), 1 x 1 μm (derecha).

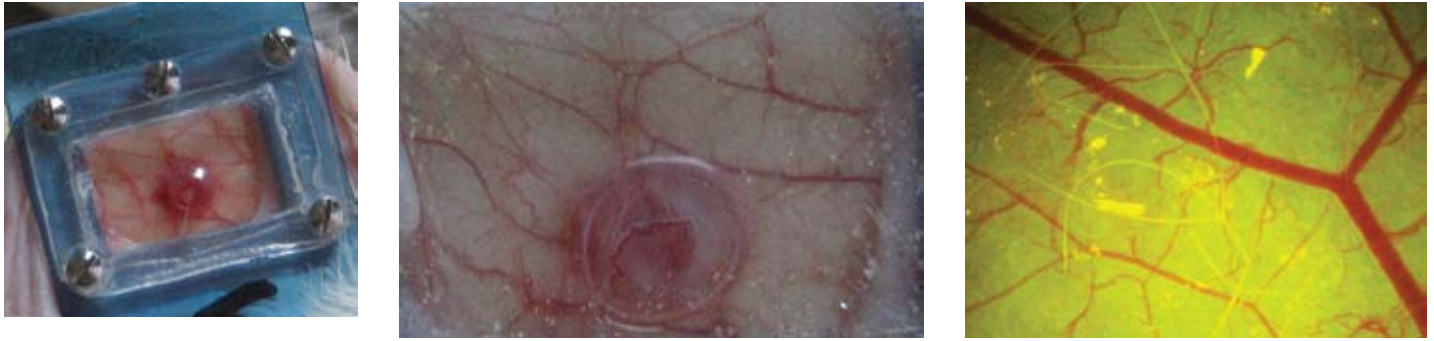


Figura 8. DSC colocada sobre el dorso del ratón (izquierda), detalle ampliado de la ventana (centro), imagen obtenida por microscopía intravital (derecha).

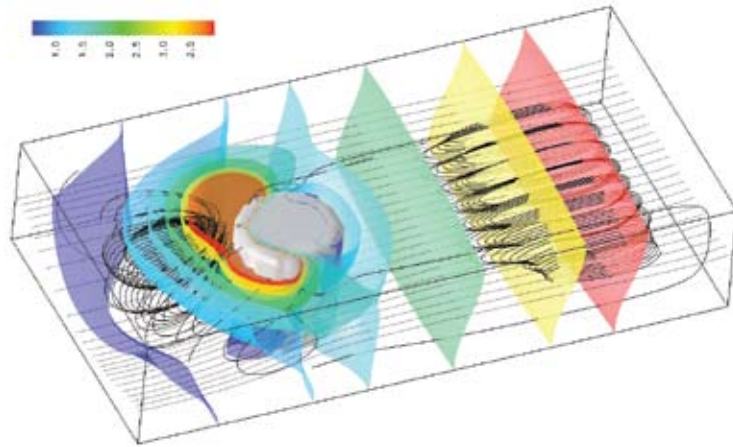


Figura 9. Imagen del transporte iónico y su interacción con la célula hipotética (cilindro de gel). Se observa la concentración iónica, el campo eléctrico en una sección horizontal y la trayectoria de partículas en el medio fluido.

Obviamente, la impedancia del tejido con o sin células (ECM) es muy diferente y debe ser tenida en cuenta en un modelo matemático más realista.

Un ejemplo de un modelo mucho más cercano a la realidad, que permite estudiar aspectos más complejos de la evolución tumoral, lo constituye un modelo in vivo en ratón con una ventana transparente DSC (*dorsal skinfold chamber*) aplicada en el dorso del animal. La DSC permite observar in vivo la red vascular y la circulación por medio de la videomicroscopía intravital (IVM) y la utilización de nanopartículas (<http://www.weizmann.ac.il/vet/FIVM.wmv>). El LSC en colaboración con el Instituto Roffo diseñaron un nuevo modelo de DSC que se muestra en la figura 8, y que permite observar por medio de la IVM el crecimiento de un tumor y el transporte de partículas fluorescentes desde el sistema sanguíneo hacia el interior tumoral (transvasación). El diseño de la DSC es novedoso porque utiliza materiales con mayor grado de biocompatibilidad y de menor costo que los existentes en el mercado (actualmente se está considerando su patentamiento).

Los modelos in silico o de modelación matemática del cáncer constituyen una herramienta muy poderosa

que puede ayudar enormemente en la elucidación de los mecanismos que controlan la evolución y el crecimiento de tumor. Implican modelación matemática y simulación computacional. Desde un punto de vista eléctrico, la célula puede ser descrita de una manera muy aproximada como un electrolito (el citoplasma) rodeada por una envoltura aislante (la membrana celular), y, bajo condiciones fisiológicas, el entorno que rodea la célula es también un electrolito. La figura 9 muestra una simulación computacional de un modelo 3D de una célula hipotética inmersa en un medio fluido y sujeta a un campo eléctrico, realizada en el LSC. Se puede apreciar la compleja trama del proceso físico-químico-hidrodinámico involucrado. Las superficies coloreadas indican diferentes concentraciones iónicas y las líneas negras, la trayectoria de partículas inmersas en el medio. Estos procesos están determinados por movimientos difusivos (dependientes de la variación de concentración), migratorios (dependientes del campo eléctrico) y convectivos (dependiente de fuerzas eléctricas locales y de empuje). Con condiciones iniciales fisiológicas apropiadas y una descripción más realista de la célula y de su entorno (la ECM anteriormente descrita) es posible calcular el voltaje transmembranal inducido que optimiza la ECT.

Finalmente se presenta un modelo in silico a escala molecular con el objetivo de simular la respuesta de las membranas biológicas en presencia de un campo eléctrico externo mediante dinámica molecular. Resultados experimentales indican que al aplicar un campo eléctrico de determinadas características la membrana se torna permeable y se generan poros por los cuales el agua es capaz de penetrar. En la figura 10 se muestra a modo de ejemplo el modelo más sencillo de membrana sometida a un campo eléctrico constante, en el contexto de la dinámica molecular (se ha utilizado el programa GROMACS, <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>). En esa figura, el campo eléctrico es en la dirección Z, en color rojo y blanco se representa el agua y las cadenas carbonadas de los lípidos de la membrana, en celeste. Estas simulaciones de dinámica molecular fueron realizadas por el LSC en colaboración con la Universidad de Barcelona (UB), en las supercomputadoras del Centro de

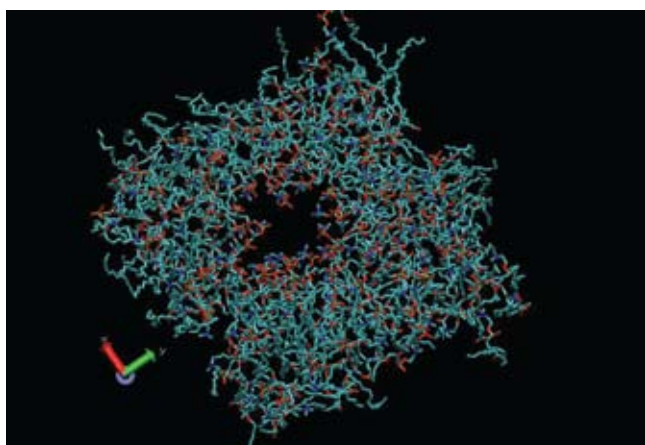
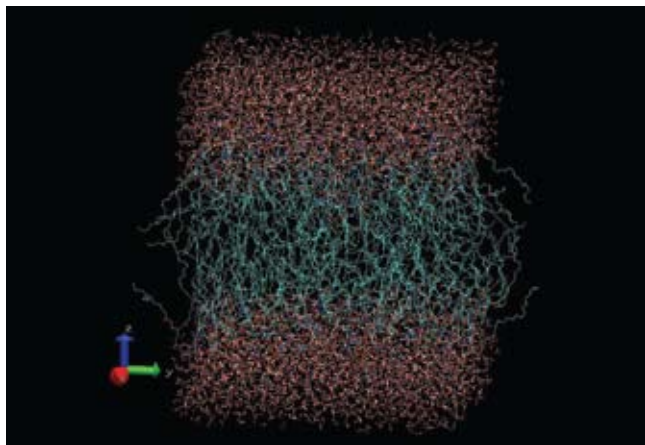


Figura 10. Arriba: membrana lipídica en su estado inicial rodeada de agua y sometida a un campo eléctrico constante, la membrana está intacta (en rojo y blanco el agua y en celeste los lípidos). Abajo: luego de varios nanosegundos se observa la formación de un poro en el centro de la membrana, aquí la membrana lipídica está representada en la dirección del campo eléctrico (se eliminó el agua de la figura para una mejor visualización del poro).



Guillermo Marshall

Doctor en ciencias tecnológicas, Universidad de Delft, Holanda.

Profesor titular y Director, LSC, Departamento de Computacion, FCEyN, UBA.
Investigador principal, Conicet.
marshalg@retina.ar



Cecilia Suarez

Doctora en biología, UBA
Investigadora asistente, Conicet

Computación de Alto Rendimiento (FCEyN, UBA) y en el Centro de Supercomputación (UB), en modelos de membrana de distinta composición lipídica. El objetivo de la simulación de membranas en presencia de campo eléctrico es profundizar el conocimiento de la respuesta de la membrana frente a campos eléctricos de distinta intensidad, así como la descripción de apertura y cierre del poro. Estos datos obtenidos a escala molecular son fundamentales para su incorporación como parámetros de modelos a escala celular y tisular y, por ende, para la optimización en ECT.

En síntesis, el objetivo de este trabajo fue describir terapias alternativas experimentales contra el cáncer basadas en la aplicación de campos eléctricos y mostrar cómo se intenta desarrollar un conocimiento cuantitativo de dichas terapias a través de un abordaje interdisciplinario en el cual resultados experimentales se integran en un modelo macroscópico matemático. Se espera que simulaciones con dicho modelo ayuden a elucidar aspectos básicos de las terapias bajo campos eléctricos para un tratamiento optimizado. **CH**

Agradecimientos. El LSC agradece a Hugo Drago del Hospital del Quemado quien proporcionó la ECM acelular de cerdo, a Eder Romero del Laboratorio de Diseño de Transportadores de Droga (UNQ) y al L. Luis Nuñez, del Argonne National Lab, Estados Unidos, quienes proporcionaron las nanopartículas; a Carlos Moina, del Laboratorio de Procesos Superficiales (INTI), por su ayuda en la obtención de imágenes AFM; a Luis Mir del Institut Gustave-Roussy, Francia, y a Damijan Miklavcic, de la Universidad de Ljubljana, Eslovenia, por las valiosas discusiones sobre ECT, y a Yoram Palti del Technion, IIT, Israel, por su generosa disposición a compartir información invaluable sobre TTF.

LECTURAS SUGERIDAS

COLOMBO L, GONZÁLEZ G, MARSHALL G, MOLINA F, SOBA A, SUÁREZ C & TURJANSKI P, 2007, 'Ion transport in tumors under electrochemical treatment: in vivo, in vitro and in silico modeling', *Bioelectrochemistry*, 71 (2):223-232.

KIERSON ED, 2007, 'Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors', *Proc. National Academy of Science*, 104:10152-10157.

MIR L, 2006, 'Bases and rationale of the electrochemotherapy', *European Journal of Cancer*, 4:38-44.

NILSSON E, VON EULER H, BERENDSON J, THORNE A, WERSALL P, NASLUND I, LAGERSTEDT A, NARFSTROM K & OLSSON J, 2000, 'Electrochemical treatment of tumours', *Bioelectrochemistry*, 51:1-11.

OLAIZ N, SUÁREZ C, RISK M, MOLINA F, MARSHALL G, 2010, Tracking protein electrodenaturation fronts in the electrochemical treatment of tumors, *Electrochemistry Communications*, 12: 94-97.

VAN DER SPOEL D, LINDAHL E, HESS B, GROENHOF G, MARK AE & BERENDSEN HJC, 2005, 'GROMACS: Fast, Flexible and Free', *J. COMP. CHEM.*, 26, 1701-1718.

XIN Y, 1994, 'Organization and spread of electrochemical therapy (ECHT) in China', *European Journal of Surgery*, 574:25-30.

Nota. Este trabajo se basa en un proyecto de investigación en el que participaron Guillermo Cecchi, Lucas Colombo, María Laura Fernández, Graciela González, Guillermo Marshall, Esteban Mocskos, Fernando Molina, Ramón Reigada, Marcelo Risk, Alejandro Soba, Diego Fernandez Slezak, Gustavo Stolovitzky, Pablo Turjanski, Cecilia Suarez, Nahuel Olaiz, Juan Carlos Calvo y Felipe Maglietti.