

La nanotecnología y su aplicación en la medicina e investigación biomédica.

Valle Palomo

Instituto Madrileño de Estudios Avanzados, IMDEA Nanociencia, Calle Faraday 9, 28049 Madrid, España.

En la ciencia moderna, la nanotecnología ha surgido como una revolución imparable con grandes implicaciones en varios campos del conocimiento. La principal razón radica en las propiedades tan novedosas, interesantes y aprovechables que presentan los materiales cuando están a la nanoescala. Estas nuevas características surgen debido a que cuando un material presenta dimensiones de nanómetros, cambian las leyes físicas que gobiernan su comportamiento. Además, la superficie de estos materiales, que incrementa exponencialmente, juega un papel fundamental. Todo ello, resulta en nuevas características adquiridas, una gran versatilidad de conjugación y, en muchos casos, propiedades sorprendentes y únicas. Estas propiedades se han ido estudiando y caracterizando para conocerlas a fondo e incluso modularlas “a demanda”, permitiendo realizar tareas antes irrealizables o multiplicar la eficiencia de procesos determinados. En la investigación biomédica, la nanotecnología está cambiando la manera de tratar y diagnosticar enfermedades, a través de nuevos dispositivos, técnicas de imagen, fármacos inteligentes y medicina regenerativa y personalizada. Actualmente se estima que nos encontramos al comienzo de los resultados de la nanotecnología en salud y que en los próximos años el impacto de la nanotecnología irá aumentando en varios ámbitos clínicos.

Aunque la utilización de nanopartículas se remite a la antigüedad, no fue hasta la famosa conferencia de Richard Feynman “There is plenty of room at the bottom” en 1959, cuando se empezó a vislumbrar el potencial de todo lo que podríamos aprender del estudio y manipulación de materiales nanométricos. En la clínica, la aprobación de nanomedicinas ha experimentado un incremento exponencial en los últimos años, y el gran número de las mismas en estudios clínicos y preclínicos anticipan un incremento significativo de este tipo de agentes terapéuticos en un futuro próximo (Lammers & Ferrari, 2020), (D’Mello *et al.*, 2017).

Las nanopartículas suelen clasificarse en orgánicas o inorgánicas en función del tipo de material principal que las componga. Como ejemplo de nanopartículas orgánicas encontramos partículas lipídicas, poliméricas, polisacáridas y proteicas, entre las más comunes. Las inorgánicas más estudiadas son las de oro, plata, magnéticas y las de sílice. Si bien varios tipos de ellas podrían ser utilizadas con un mismo objetivo, como sería la distribución dirigida de fármacos, sus diferentes propiedades determinan su elección en función de la necesidad biomédica.

Indudablemente, la composición biocompatible de las nanopartículas orgánicas les ha otorgado un mayor recorrido en su uso en humanos. De hecho, el 80% de las más de 100 nanomedicinas que se encuentran aprobadas por la FDA y más de 500 que se encuentran en fases clínicas, son de materiales orgánicos. Entre ellas, las nanopartículas lipídicas constituyen alrededor del 30% (Shan *et al.*, 2022). Este tipo de nanopartículas, también llamadas liposomas, presentan excelentes características como transportadores de fármacos. En general, la mayoría de las que están en uso clínico no presentan una distribución dirigida, pero sus propiedades farmacocinéticas han motivado su aprobación para tratamientos desde oncológicos hasta en el campo de generación de vacunas. La primera formulación liposomal fue aprobada para su uso en pacientes en 1995, y corresponde a Doxil, un nanofármaco que encapsula el agente antitumoral doxorrobicina, en un liposoma de menos de 100 nm de tamaño recubierto por polietilenglicol (Barenholz, 2012). Este diseño permite una circulación prolongada de la nanopartícula que gracias a la estabilidad y alta capacidad de encapsulación, libera de forma eficiente el fármaco en el tumor. Así, se reduce de manera significativa la toxicidad del fármaco libre manteniendo

su efectividad, lo que ha motivado que estrategias similares se hayan utilizado en diversas formulaciones con agentes antitumorales.

Otra ventaja de la encapsulación es la posibilidad de combinar diferentes fármacos. Por ejemplo, Vyxeos es una formulación de nanopartículas lipídicas que están cargadas con dos agentes antitumorales, daunorubicina y citarabina. Los fármacos se encuentran encapsulados a diferentes dosis, permitiendo un tratamiento simultáneo. Ésto era difícil de conseguir con los fármacos libres por separado debido a sus farmacocinéticas incompatibles (Anselmo & Mitragotri, 2019).

Por último, la nanoencapsulación ofrece la posibilidad de una liberación del fármaco controlada y duradera en el tiempo. Esto puede ser esencial para ciertas enfermedades y clave para atajar el importante problema de la adherencia al tratamiento, que se estima que ocurre en la mitad de los pacientes con enfermedades crónicas (Baryakova *et al.*, 2023).

Si hasta el momento se han descrito varias ventajas de las nanopartículas para la administración farmacológica, aún más interesantes si cabe, son las estrategias dirigidas, aquellas que liberan el fármaco únicamente en el sitio de acción, evitando la afectación de tejidos y órganos sanos (Rodríguez *et al.*, 2022). Para ello, es posible “guiar” a las nanopartículas de forma selectiva, o bien liberar el fármaco sólo en determinadas condiciones. En el primer caso, se funcionaliza la nanopartícula con elementos que permitan un reconocimiento molecular específico, como anticuerpos, ligandos, péptidos o aptámeros, que se seleccionan atendiendo a características concretas de las células diana. Una vez que la nanopartícula se acumula de forma dirigida en el sitio de acción, irá liberando el fármaco para que pueda ejercer su acción. La otra opción de terapia dirigida se basa en una disposición “a demanda” del fármaco, el cual se libera únicamente en presencia de ciertos estímulos. Los estímulos pueden ser internos, como variaciones en el pH, fuerza iónica o condiciones redox; o externos, como temperatura, campos magnéticos, ultrasonidos o radiación. La administración dirigida está en una fase más temprana en su desarrollo clínico y si bien algunas estrategias no han alcanzado sus objetivos en fase clínica, otras se encuentran en desarrollo en humanos. Como ejemplo de efecto terapéutico “a demanda” las nanopartículas de óxido de hierro se calientan en presencia de campos magnéticos alternos afectando de forma selectiva a células cancerosas. Esto ha permitido

su desarrollo en el tratamiento localizado del cáncer y su aprobación para glioblastoma y cáncer de próstata. (Rodríguez *et al.*, 2022).

Si bien a día de hoy las nanopartículas orgánicas dominan por mayoría el uso clínico, las propiedades más sorprendentes las encontramos en las nanopartículas inorgánicas. Como ejemplo, el oro nanométrico adquiere colores rojizos y azulados, las partículas de óxido de hierro pueden producir hipertermia en el interior de células cancerosas y los nanocristales “quantum dot” de cadmio y selenio presentan propiedades luminiscentes únicas en brillo, estabilidad y pureza del color. Estas propiedades han promovido que este tipo de nanopartículas estén en primera línea de los dispositivos con nanomateriales para el diagnóstico de enfermedades, y que hayan surgido estrategias no convencionales de tratamiento farmacológico.

De hecho, una de las aplicaciones más accesibles y tempranas de la nanotecnología para el diagnóstico se utiliza en los test de flujo lateral (Sepúlveda *et al.*, 2009). Estos test se han venido usando para determinar el embarazo y se han popularizado en los últimos años para la detección rápida y asequible de antígenos del virus del covid. La utilización de las nanopartículas de oro en estos tests se debe a que su intensidad de color es mayor que la de otros colorantes; que su tamaño nanométrico les permite difundir por capilaridad por la membrana del dispositivo y que su gran superficie permite el anclaje de anticuerpos de detección de manera efectiva (Leuvering *et al.*, 1980). Este tipo de dispositivos que permiten analizar muestras sin necesidad de equipamiento especializado permite una amplia utilización de los mismos, incluyendo en países con menos recursos. Otras nanopartículas inorgánicas como las de óxido de hierro son excelentes agentes de contraste y han sido aprobadas para diversas aplicaciones debido a sus propiedades optimizadas en cuanto a tiempo de circulación, baja toxicidad, y propiedades ópticas (Jeon *et al.*, 2021).

Por último, es importante resaltar que si bien la nanotecnología ofrece posibilidades ilimitadas, para una segura y eficiente traslación a la clínica es imprescindible un estudio riguroso de sus propiedades y entender sus transformaciones en el cuerpo humano (Metselaar & Lammers, 2020). La traslación clínica es más pausada en comparación con las moléculas pequeñas debido a diferentes dificultades en el desarrollo preclínico como la producción a gran escala en estándares GMP, el coste y las complejidades regulatorias de los nanomateriales. Además, uno de los retos más importantes continua

siendo la administración, ya que la mayoría de las nanopartículas se administran por vía intravenosa. Por ello, aún estamos al inicio de observar todo lo que las nanopartículas pueden ofrecer en la clínica. A nivel de investigación biomédica, se han descrito nanopartículas en las que se han introducido nanomotores que otorgan a las nanopartículas un transporte activo o partículas que pueden servir a la vez de diagnóstico y tratamiento. Además, si bien las nanopartículas esféricas son las más comunes y las que nos imaginamos cuando pensamos en objetos nano, la realidad es que actualmente disponemos de una tremenda capacidad sintética, pudiendo obtener nanopartículas en multitud de morfologías incluyendo nanotriángulos, nanoesrellas, nanoflores o nanodiscos. Finalmente y para ampliar aún más si cabe las posibilidades nano, también es posible mezclar diferentes materiales en una sola nanopartícula o recubrirlas con diferentes capas cada una con una función específica. Por todo ello, las posibilidades de la nanomedicina son infinitas, y con el paso de los años podremos ir observando su impacto en la salud humana.

REFERENCIAS

1. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2019). Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med*, 4(3), e10143. <https://doi.org/10.1002/btm2.10143>
2. Barenholz, Y. (2012). Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*, 160(2), 117-134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
3. Baryakova, T. H., Pogostin, B. H., Langer, R., & McHugh, K. J. (2023). Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nat Rev Drug Discov*, 22(5), 387-409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
4. D'Mello, S. R., Cruz, C. N., Chen, M. L., Kapoor, M., Lee, S. L., & Tyner, K. M. (2017). The evolving landscape of drug products containing nanomaterials in the United States. *Nat Nanotechnol*, 12(6), 523-529. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.67>
5. Jeon, M., Halbert, M. V., Stephen, Z. R., & Zhang, M. (2021). Iron Oxide Nanoparticles as T. *Adv Mater*, 33(23), e1906539. <https://doi.org/10.1002/adma.201906539>
6. Lammers, T., & Ferrari, M. (2020). The success of nanomedicine. *Nano Today*, 31. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100853>
7. Leuvers, J. H. W., Thal, P. J. H. M., Van der Waart, M., & Schuurs, A. H. W. M. (1980) Sol Particle Agglutination Immunoassay for Human Chorionic Gonadotrophin. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 301, 132.
8. Metselaar, J. M., & Lammers, T. (2020). Challenges in nanomedicine clinical translation. *Drug Deliv Transl Res*, 10(3), 721-725. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00740-5>
9. Rodríguez, F., Caruana, P., De la Fuente, N., Español, P., Gámez, M., Balart, J., . . . Céspedes, M. V. (2022). Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges. *Biomolecules*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/biom12060784>
10. Sepúlveda, B., Angelomé, P. C., Lechuga, L. M., & Liz-Marzán, L. M. (2009) LSPR-based nanobiosensors. *Nano Today*, 4, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2009.04.001>
11. Shan, X., Gong, X., Li, J., Wen, J., Li, Y., & Zhang, Z. (2022). Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation. *Acta Pharm Sin B*, 12(7), 3028-3048. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.025>