

# La frontera entre la Biología molecular y la Nanotecnología: impacto en la Medicina

DIANNEY CLAVIJO GRIMALDI<sup>1</sup>, GRÉGORIO ALFONSO GARCÍA MORÁN<sup>2</sup>, ÓMAR MEJÍA MEJÍA<sup>3</sup>,  
ASTRID RUIZ<sup>4</sup>, ANANÍAS GARCÍA CARDONA<sup>5</sup>, CIRO ALFONSO CASADIEGO TORRADO<sup>6</sup>,  
MARIO VITTORINO MEJÍA<sup>7</sup>.

## RESUMEN

Con el advenimiento de la Nanobiotecnología, han mejorado rápidamente las perspectivas para usar nanomateriales en Imagenología médica, diagnóstico de enfermedades, liberación de fármacos, tratamiento del cáncer, terapia génica y otras áreas. Se entiende por Nanomedicina la aplicación de nanotecnologías en Medicina para el mantenimiento y mejoramiento de la vida humana. Este artículo revisa el vasto potencial de los nanosistemas (nanoliposomas, gotas cuánticas, nanopartículas, dendrímeros) en estas áreas, con aplicaciones novedosas que constantemente están siendo exploradas.

## PALABRAS CLAVE

NANOBIOTECNOLOGÍA

- .....
- <sup>1</sup> Profesora Asociada de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Experta en Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Unisánitas.
  - <sup>2</sup> Docente, Unidad de Educación, Unisánitas. Posgrado en Inmunología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.
  - <sup>3</sup> Docente, Unidad de Morfología, Facultad de Medicina, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Unidad de Bioquímica, Facultad de Odontología, Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque.
  - <sup>4</sup> Docente, Unidad de Educación, Unisánitas.
  - <sup>5</sup> Docente y Coordinador, Unidad de Morfología, Facultad de Medicina, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
  - <sup>6</sup> Profesor Especial de Morfología Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Experto en Morfología, Facultad de Medicina y Enfermería, Unisánitas.
  - <sup>7</sup> Docente, Unidad de Morfología, Facultad de Medicina, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Médico adscrito, Unidad de Oftalmología de Colsubsido.

Recibido: marzo 09 de 2007  
Aceptado: marzo 27 de 2007

NANOMATERIALES  
NANOMEDICINA  
NANOPARTÍCULAS  
NANOTECNOLOGÍA

## SUMMARY

### LIMITS BETWEEN MOLECULAR BIOLOGY AND NANOTECHNOLOGY: IMPACT ON MEDICINE

With the advent of Nanotechnology, the prospects have rapidly improved for using nanomaterials in medical imaging, disease diagnoses, drug delivery, cancer treatment, gene therapy, and other areas. Nanomedicine is the application of nanotechnologies to the maintenance and improvement of human life. Nanosystems (nanoliposomes, quantum dots, nanoparticles, dendrimers) have a vast potential in these areas, and novel applications are being actively explored.

## KEY WORDS

NANOBIOTECHNOLOGY  
NANOMATERIALS  
NANOMEDICINE  
NANOPARTICLES  
NANOTECHNOLOGY

## INTRODUCCIÓN

La Nanotecnología es la ciencia del diseño, la síntesis, la caracterización y la aplicación de materiales y dispositivos cuyo tamaño oscila entre 1 y 100 nm ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$ ); en estas dimensiones las propiedades de los materiales cambian drásticamente y permiten

interacciones celulares y moleculares altamente específicas.<sup>1-3</sup> Se considera que la Nanotecnología es el primer paso hacia la Nanomedicina, la cual puede ser definida como la ciencia que monitoriza, repara, construye y controla componentes y funciones biológicas en humanos mediante el uso de sistemas en nanoescala.<sup>4</sup> En esta revisión se presentan los nanosistemas más utilizados en investigaciones biológicas, algunos de los avances más significativos en Nanomedicina y los riesgos del uso de nanomateriales.

## NANOSISTEMAS

El número de nanosistemas que se utilizan en Medicina está aumentando vertiginosamente; los más utilizados en la actualidad son los siguientes:

- **Liposomas:** son vesículas en las que un volumen acuoso, que generalmente contiene el compuesto activo, es rodeado por una membrana fosfolipídica cuya estructura, composición y proporciones son prácticamente iguales a las de la membrana celular. Desde 1990 se los ha usado para la entrega de medicamentos. Estas vesículas pueden ser más pequeñas que los poros vasculares de los tumores sólidos, por lo que son excelentes transportadores de agentes quimioterapéuticos a los sitios blanco, en contraposición con los tejidos sanos en los que el tamaño de los poros vasculares impide el paso de sustancias unidas a un transportador cuyo tamaño sea superior a 2-4 nm. Generalmente se diseñan los liposomas con un diámetro inferior a 100 nm, pues los más grandes requieren técnicas especiales para evitar la opsonización y fagocitosis por parte del sistema fagocítico mononuclear. Además de su utilización con agentes anticancerosos<sup>4-7</sup> y algunos antibióticos<sup>4,8</sup> se los está utilizando para acarrear una gran variedad de agentes de contrastes y radiofármacos. Hay gran interés en la investigación de los liposomas acarreadores de Tc-99 unidos a un ligando para

el péptido intestinal vasoactivo (VIP, por su sigla en inglés), los cuales se utilizan en tomografía computarizada con emisión de fotones. El VIP se sobreexpresa en las células neoplásicas, por cuya razón, a la luz de los ensayos, estos liposomas se concentran de manera preferencial en dichas células cancerosas y no en las normales.<sup>9,10</sup> También se han utilizado liposomas con gadolinio (Gd) para obtener imágenes en Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de células tumorales. La ventaja de estos sistemas es que permiten un diagnóstico más temprano de este tipo de lesiones.

- **Gotas cuánticas:** son agregados de cientos de átomos de los grupos de la tabla periódica II (por ejemplo: cadmio, tecnecio, zinc o tantalio), del grupo III (por ejemplo: indio) o del grupo VI (por ejemplo: selenio), cubiertos externamente por solventes no polares o solubles en medios acuosos a los que se les pueden añadir ligandos u otros componentes. Debido a su tamaño (2-8 nm), tienen propiedades ópticas y electrónicas que les permiten emitir fluorescencia. El interés de las investigaciones con gotas cuánticas radica en su inyección intravenosa (IV) para diagnóstico imaginológico,<sup>10,11</sup> y en su utilización para el estudio de procesos celulares, tales como la dinámica de la membrana neuronal en células vivas, lo cual abre la posibilidad de nuevas alternativas terapéuticas.<sup>12,13</sup>
- **Nanopartículas:** son sistemas gel y coloidales, degradables o no, generalmente hechos de polímeros naturales, sintéticos o semisintéticos, que contienen una sustancia activa. Se han utilizado en acarreo de medicamentos en dos versiones: (a) nanoesferas, con una estructura tipo matriz, donde la sustancia activa es adsorbida en la superficie o disuelta en el interior de la partícula, y (b) nanocápsulas, que son sistemas vesiculares en donde la sustancia activa está confinada en un núcleo lipídico o acuoso y rodeada por una membrana polimérica.<sup>14</sup> Las nanopartículas son transportadores superiores a los liposomas debido

a su mayor estabilidad y a las propiedades relacionadas con el control en la liberación de los compuestos activos. Por esta razón se han utilizado para la administración de una gran variedad de medicamentos como antibióticos, antivirales, antiparasitarios, citostáticos, vitaminas, proteínas y péptidos, incluyendo hormonas y enzimas. Las nanopartículas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y tienen un gran potencial en dermatología. También se han utilizado con agentes de contraste para imagen, como es el caso del óxido de hierro coloidal con dextrán en RNM.<sup>4,15</sup>

- **Nanoemulsiones:** son dispersiones de aceite y agua en las cuales la fase dispersa está formada por gotas de la sustancia activa en nanoescala (20-200 nm), estabilizadas en la superficie con una cubierta de surfactante y cosurfactante. Resultan atractivas en formulaciones farmacológicas por su fácil preparación, estabilidad termodinámica y transparencia.<sup>15</sup> Se han realizado investigaciones sobre la farmacocinética de nanoemulsiones inyectables que contienen agentes antineoplásicos, cuya citotoxicidad disminuyen por el incremento de su concentración en las células tumorales, comparadas con las sanas.<sup>16</sup>
- **Dendrímeros:** son moléculas esféricas poliméricas, compuestas por un núcleo central, por ejemplo el amoníaco (NH<sub>3</sub>), y capas alternantes de monómeros, generalmente ácido acrílico y etilendiamina, cuya alternancia continúa hasta que se construye la última generación deseada.<sup>1</sup> Son estables a pesar de su peso molecular (1.000 a 800.000 Kd) y el número de generaciones es importante a la hora de atravesar los poros (o fenestras) vasculares y llegar a los tejidos diana; por ejemplo, en los dendrímeros de poliamidas y aminas (PAMAM dendrimers, por su sigla en inglés), el incremento de la generación cero (G0: núcleo central) a la G4, con un cambio consecuente en el tamaño de 1,5 a 4,5 nm,

incrementa exponencialmente la extravasación a través de la microcirculación.<sup>15</sup> Los extremos libres de las ramificaciones obtenidas en cada generación se constituyen en puntos de unión donde pueden añadirse más moléculas para formar nanodispositivos multifuncionales.<sup>17,18</sup>

## AVANCES EN NANOMEDICINA

**Administración oral de péptidos y proteínas:** la mayoría de los péptidos y proteínas de interés terapéutico se administran por vía parenteral debido a su degradación y baja absorción en el tubo digestivo, su escasa capacidad para atravesar las barreras biológicas y su vida media corta. Una vez ingeridos, la degradación de los péptidos y proteínas se inicia con la proteólisis gástrica a cargo de la pepsina; la mezcla resultante de péptidos llega al duodeno para ser blanco de la acción de las proteasas pancreáticas. En el resto del intestino delgado, las peptidasas están presentes en las secreciones de la luz, intracelularmente en el citoplasma y los lisosomas y en el borde en cepillo de los enterocitos. Las proteasas presentes en este último y en el citoplasma son la mayor barrera para la absorción de péptidos a través de la mucosa intestinal: cerca del 90% de los tetrapéptidos sufren la acción de las enzimas del borde en cepillo, en tanto que las proteasas citoplasmáticas actúan de manera preferencial sobre los dipéptidos y tripéptidos que llegan al citosol por transportadores dependientes de protones. La degradación también puede ocurrir después de la endocitosis y captación por parte de los lisosomas. Tanto en el intestino delgado como en el colon, bacterias de la microflora llevan a cabo múltiples reacciones metabólicas. Los procesos de degradación continúan en varios órganos y tejidos, por ejemplo, hígado, riñón, sangre y endotelio. La absorción también tiene limitaciones pues los péptidos y proteínas atraviesan con dificultad las membranas biológicas. Su peso y tamaño

moleculares (más altos que los de la mayoría de las moléculas biológicamente activas) y su carga eléctrica negativa limitan la entrada por los poros de la pared intestinal. En los rangos fisiológicos de pH, los péptidos y proteínas están ionizados, lo que impide la absorción transcelular. Con pocas excepciones, los péptidos son insolubles en lípidos, y su absorción queda limitada a las circunstancias en que el gradiente de concentración a través de la membrana sea favorable.

Otros problemas de la administración oral de péptidos y proteínas son su rápida depuración debida en parte al efecto de primer paso hepático; su alta hidrosolubilidad, que es inconveniente cuando ocurre evaporación del solvente en el que fue incluido el medicamento; la tendencia a ser agregados o adsorbidos por las superficies biológicas o los excipientes y a precipitarse o formar geles.<sup>14,19</sup> En este contexto, la posibilidad de administración oral de péptidos y proteínas en nanopartículas (nanoesferas y nanocápsulas), ha llamado la atención de numerosos grupos de investigación, no sólo para reducir las molestias del paciente, sino por sus claras ventajas: disminuyen la irritación de la mucosa gastrointestinal, aseguran la estabilidad del compuesto activo, incrementan la absorción y la biodisponibilidad, disminuyen la probabilidad de inmunización oral y reducen los efectos secundarios y la toxicidad, porque permiten la administración directa en el tejido blanco.<sup>14</sup> La insulina ha sido objeto de numerosos ensayos biológicos. En este caso, la nanoadministración trata de evitar que todos los tejidos estén expuestos a iguales concentraciones, como ocurre después de la aplicación subcutánea, la cual induce que varias células respondan sin la adecuada monitorización hepática y que se dé una sobreestimulación del crecimiento y la división celulares y de otras respuestas metabólicas en varios tipos de células.<sup>20</sup>

- Es promisoría la administración oral de drogas antineoplásicas en nanopartículas, como recurso para evitar barreras biológicas como la

hematoencefálica, la resistencia y la citotoxicidad. Luego de su administración y por varias razones las nanopartículas tienden a acumularse en las células tumorales; en efecto: los tumores tienen un incremento de la angiogénesis al que se suma el aumento de la permeabilidad vascular dependiente del óxido nítrico; la angiogénesis tumoral se caracteriza por formar vasos con diámetros y ramificaciones irregulares sin la definición en su pared de las estructuras vasculares normales (arteriolas, capilares o vénulas); las células endoteliales de los neovasos tumorales sobreexpresan moléculas de adherencia y receptores, hecho que permite que sean fácilmente reconocidas cuando al nanomedicamento se le unen ligandos específicos; los poros de los neovasos tumorales tienen un diámetro mayor al de los vasos normales, lo que permite la extravasación fácil de las nanopartículas (380 a 780 nm); además, varias células tumorales y las del endotelio de los vasos que las irrigan tienen un incremento de la actividad endocítica,<sup>14,15,21</sup> porque las mutaciones de las primeras son compartidas por las últimas.<sup>22</sup> Otros medicamentos peptídicos o proteicos, cuya administración por vía oral se ha investigado utilizando nanopartículas, son análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH<sub>a</sub>, por su sigla en inglés), calcitonina, ciclosporina A (CsA),  $\alpha$ -interferón (IFN $\alpha$ ), eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, por su sigla en inglés), otros agentes anticancerosos y vacunas.<sup>4</sup>

- **Nanooncología:** uno de los campos más promisorios es el uso de nanosistemas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. El objetivo primordial es la identificación temprana de cambios celulares que permitan la intervención con agentes que actúen específicamente en las células afectadas, evitando así los efectos tóxicos sistémicos o sobre células vecinas sanas. Los dendrímeros, gracias a la capacidad de ligar moléculas en las ramificaciones libres, se convierten en nanodispositivos con funciones "todo

en uno": reconocimiento de células cancerosas en etapas tempranas (utilizando puntos cuánticos y ferrofluidos como medios de contraste o señales fluorescentes), identificación de cambios celulares como la sobreexpresión de ácido fólico o de receptores específicos (gracias a nanosensores que detectan cambios genéticos, o añadiendo al dendrímero anticuerpos contra moléculas blanco), identificación en medios convencionales de diagnóstico clínico (por ejemplo, asociando gadolinio que se utiliza en contraste para RNM), acarreadores y liberadores de drogas específicamente en las células blanco y sensores de la eficacia del medicamento administrado mediante la detección de moléculas producidas durante la muerte celular.<sup>23</sup> Los ensayos con dendrímeros del tipo complejos PAMAM-doxorrubicina, a los que se les ha incorporado un sistema liposomal para la liberación controlada del medicamento, han sido exitosos *in vitro* en las líneas celulares de cáncer pulmonar, de colon, mama, sistema nervioso central y próstata.<sup>24</sup> Aunque estos sistemas de dendrímeros están aún en investigación, prometen ser buenas alternativas futuras para el tratamiento del cáncer, especialmente cuando se resuelvan los problemas relacionados con la toxicidad de los materiales utilizados.<sup>25,26</sup> En algunos cánceres de mama se han conjugado gotas cuánticas y nanopartículas con anticuerpos específicos contra biomarcadores (como los receptores de estrógenos y progesterona, y el receptor ERBB2 para los miembros de la familia de factores de crecimiento epitelial) para la detección y cuantificación en muestras muy pequeñas del tumor; además, *in vivo*, permiten obtener imágenes tempranas de la ubicación exacta de la lesión primaria y de las metástasis.<sup>27,28</sup> Se han usado varios nanodispositivos con la idea de administrar el agente quimioterapéutico minimizando sus efectos sistémicos. Se ha utilizado la doxorrubicina en nanoliposomas que mantienen su eficacia, con una disminución notable en los efectos de cardiotoxicidad, razón por la cual en Estados

Unidos ha sido aprobado su uso para el tratamiento de cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi y cáncer de mama metastático.<sup>29</sup>

- **Soluciones nanohemostáticas:** la Nanotecnología parece abrir una posibilidad interesante frente a los métodos tradicionales de hemostasia (aplicación de presión, cauterización, ligadura y vasoconstricción terapéuticamente inducida), teniendo en cuenta sus limitaciones como tamaño, necesidad de un ambiente seco para actuar (por ejemplo: cianoacrilatos), vida media corta y, especialmente, la respuesta inmune generada y la incapacidad de controlar los efectos vasoconstrictores de algunos de ellos, que provocan lesión o la muerte de las células adyacentes.<sup>30</sup> En investigaciones usando hámsteres sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos cerebrales, hepáticos y de las extremidades, se demostró que el uso de una solución hemostática hecha de aminoácidos que se autoensamblaban en una nanosolución peptídica, daba como resultado la formación de una barrera de nanofibras que no sólo detenía el sangrado sino que, posteriormente, favorecía el proceso de reparación de las áreas adyacentes, cuando el material se fragmentaba en sus unidades básicas (L-aminoácidos naturales) que eran incorporados al tejido y a la matriz extracelular.<sup>31</sup> Después de una lesión cerebral, por ejemplo, la nanosolución logró la hemostasia en menos de 10 segundos y facilitó la regeneración neuronal y la migración celular al sitio del trauma.<sup>32</sup> Como se desconoce el mecanismo básico por el cual se logra la hemostasia, se necesitan investigaciones adicionales, antes de evaluar su utilización en seres humanos.<sup>31</sup>
- **Nanotecnología y diseño de stents:** se estima que los casos de enfermedad vascular coronaria y no coronaria en Estados Unidos se duplicarán en los siguientes 20 años.<sup>33</sup> El tratamiento endovascular por medio de angioplastia con balón/láser, stent o aterectomía es una alternativa

mínimamente invasora frente a la cirugía de *bypass* pero, infortunadamente, su eficiencia es limitada. Actualmente hay una gran controversia sobre el uso de los stents, especialmente los medicados, por la incidencia significativa de reestenosis y trombosis, especialmente al suspender la terapia antiagregante plaquetaria.<sup>34-36</sup> Se encuentran en investigación cubiertas nanotexturizadas para stents que promueven la proliferación de las células musculares lisas y endoteliales, así como la adherencia entre ellas y la endotelización del stent, disminuyendo así los riesgos mencionados. Además, debido a su porosidad, son candidatos potenciales para almacenar y liberar medicamentos.<sup>37,38</sup> También se ha ensayado la encapsulación de medicamentos en nanopartículas, que serían liberadas mediante cateterismo, logrando altas concentraciones terapéuticas en la pared arterial, con un incremento de la vida media y bajos niveles plasmáticos con lo cual disminuye la posibilidad de efectos sistémicos con medicamentos, para ser liberados mediante cateterismo, logrando altas concentraciones del mismo en la pared arterial. Es así como nanopartículas con dexametasona, utilizadas en modelos con perros, permanecieron siete días en las tres capas de la arteria femoral y hasta 14 días en la adventicia.<sup>37</sup> Además del medicamento, a las nanopartículas se les pueden añadir anticuerpos que se ligan específicamente a la fibrina de los trombos, a factores tisulares o a glicoproteínas que aumentan después de la lesión vascular, para lograr una concentración alta y sostenida del medicamento en los sitios precisos en donde se requiere prevenir la reestenosis sin necesidad de utilizar el balón de angioplastia para llegar al sitio comprometido.<sup>37-39</sup>

- **Nanotecnología para permear barreras biológicas:** las investigaciones apuntan a crear nanosistemas y nanodispositivos multifuncionales, que puedan atravesar diferentes barreras hematotisulares con fines terapéuticos; así se

podrían superar los obstáculos que tienen los medicamentos para alcanzar ciertos compartimentos biológicos especialmente por la baja estabilidad y el transporte limitado a través de los epitelios; varios grupos de trabajo avanzan en el desarrollo de drogas que atraviesen la barrera hematoencefálica, para facilitar el tratamiento de las neoplasias del sistema nervioso central, cuyas tasas de morbilidad y mortalidad son altas. Ensayos con nanoesferas de hexadecil-cianoacrilato muestran la capacidad selectiva de unirse a células de gliosarcoma en modelos de rata y se ha utilizado doxorubicina unida a nanopartículas en modelos de glioblastoma multiforme en roedores, en los que se ha obtenido una remisión significativa con mínima toxicidad. Con relación al tratamiento del dolor, la dalargin, un hexapéptido análogo a la leucina-encefalina (leu-encefalina), que produce analgesia cuando se administra intraventricularmente pero que carece de este efecto por vía sanguínea, se ha incorporado en nanopartículas cubiertas que le permiten atravesar la barrera hematoencefálica.<sup>40</sup> También se ha evaluado la administración transnasal de medicamentos asociados a nanotransportadores, debido a su gran permeabilidad y baja actividad enzimática. Ensayos *in vivo*, utilizando el modelo del toxoide tetánico incorporado en nanopartículas, muestran una adecuada absorción a través de la mucosa así como una liberación exitosa del antígeno al sistema inmune, generando una respuesta humoral elevada y prolongada, razón por la cual se ha pensado en la utilización de estos nanosistemas en la administración nasal de vacunas.<sup>41,42-43</sup> También se han utilizado por esta vía nanopartículas con insulina.<sup>41</sup> Los ensayos iniciales de la administración ocular de medicamentos mostraron daño de las células epiteliales corneales, pero actualmente se trabaja en la administración por esta vía de indometacina y CsA (polipéptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos), con resultados que varían en cuanto a la penetración transcelular o paracelular de las partículas, la absorción y la tole-

rancia ocular, según el revestimiento utilizado en los nanosistemas.<sup>41</sup>

- **Nanotecnología en el tratamiento de enfermedades ventilatorio-respiratorias:** se estima que el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituirán la tercera causa de muerte en Estados Unidos, para el año 2020. En el asma, la inflamación de la vía aérea se caracteriza por un incremento del número de linfocitos T activados, especialmente de los ayudadores de tipo 2 (CD4+/Th2).<sup>44</sup> La P-selectina media la adherencia de los leucocitos y el endotelio contribuyendo así al reclutamiento celular durante la inflamación y al desarrollo de la broncoconstricción por hiperreactividad de la vía aérea.<sup>45</sup> En este sentido, los antagonistas de la P-selectina jugarían un papel clave, por sus efectos antiinflamatorios. Se han utilizado, en un modelo murino, nanopartículas con antagonistas de la P-selectina que se ligan de manera preferencial a selectinas expresadas en células endoteliales activadas, reduciendo la inflamación peribronquial inducida por alérgenos,<sup>44</sup> aunque cabe mencionar que las investigaciones con algunos ligandos selectivos se han suspendido por sus efectos secundarios.<sup>46</sup> Otro punto de interés en el tratamiento del asma es el uso del interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) debido a su capacidad de promover la respuesta de linfocitos Th1, regular negativamente la de los Th2 y reducir la eosinofilia, la actividad de los factores de crecimiento transformantes beta (TGF- $\beta$ ) y la fibrosis y remodelación de la vía aérea. En modelos murinos, la administración de IFN $\gamma$  recombinante (rIFN $\gamma$ ) hace disminuir la inflamación y estabiliza las vías aéreas, pero su uso en el tratamiento del asma se ha visto limitado por su corta vida media y por el desarrollo potencial de efectos adversos graves asociados a un incremento de la dosis. Para obviar estos inconvenientes, se está investigando el uso intranasal de nanopartículas recubiertas con quitosán,<sup>47</sup> un polisacárido catiónico biocompatible extraído del caparazón de algunos crustáceos, tanto para la acción directa del IFN $\gamma$ , como de vehículo para la

terapia génica; se han obtenido resultados satisfactorios en la profilaxis de la hiperreactividad y la inflamación, atenuación de la sensibilización inducida por alérgenos, disminución de los fenómenos de apoptosis y remodelación de la vía aérea. Otra área en donde la Nanotecnología es prometedora es el tratamiento de la tuberculosis cuyos esquemas actuales, por su duración, no son bien aceptados por los pacientes. El uso, en un modelo murino, de nanopartículas que contenían simultáneamente rifampicina, isoniazida y pirazinamida mostró que la administración oral de una dosis era suficiente para mantener concentraciones terapéuticas durante nueve a once días y que después de la quinta dosis no se detectaba la presencia del *Mycobacterium*. También se ha investigado el uso de estas nanopartículas mediante nebulización, incrementando su biodisponibilidad con relación a la administración oral.<sup>44,48</sup>

### **Riesgos biológicos de los nanosistemas: Nanotoxicología (incompatibilidad y toxicidad)**

Los sistemas utilizados en Nanomedicina pueden ser riesgosos, pese a su capacidad para imitar en tamaño y función los sistemas moleculares y celulares normales y a sus promisorios beneficios en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades; en la mayoría de los casos se desconoce la reacción del cuerpo humano a los mismos. Los nanomateriales exhiben propiedades físicas, químicas y biológicas diferentes a las de los compuestos originales en escala normal. Su capacidad de incrementar la superficie, aumenta la posibilidad de interacción celular, subcelular y molecular. A medida que una partícula disminuye de tamaño, aumenta el número de átomos superficiales disponibles para interactuar.<sup>49,50</sup> Por ejemplo: una partícula de 30 nm tiene un 5% de átomos en la superficie, porcentaje que aumenta al 20% en una de 10 nm y al 50% en una de 3 nm.<sup>44</sup> Las posibilidades de interacción podrían traducirse, entre otros efectos, en un incremento del estrés oxidativo, la inflamación, el daño mitocondrial, la

captación por parte del sistema reticuloendotelial y en perturbación de la función fagocítica, degradación proteica, disfunción endotelial, generación de neoantígenos, alteración del ciclo celular y daño del ácido desoxirribonucleico (ADN). Estudios en seres humanos y en animales sugieren que la inhalación de nanopartículas y su translocación a la sangre se han relacionado con eventos coronarios y arritmias. Se desconocen los alcances de la perturbación del sistema inmune. La interacción con nanopartículas de las proteínas de las células hepáticas, del bazo y de los ganglios linfáticos puede cambiarles la antigenicidad y generar respuestas autoinmunes.<sup>49-52</sup>

Además de la producción intencional de nanopartículas (diseñadas para modificar las propiedades de pigmentos, resinas, cosméticos, champús, protectores solares, detergentes, multicomponentes, abrasivos, componentes electrónicos...) los estudios epidemiológicos muestran un incremento de las concentraciones atmosféricas de nanopartículas provenientes de procesos naturales (fuego, erupciones volcánicas, erosión) o antropogénicos (principalmente el transporte, la generación de energía y los procesos de combustión industriales, residenciales y comerciales) que incrementarán en corto tiempo la morbilidad y la mortalidad.<sup>53</sup> Estas partículas pueden causar sus efectos indeseables al ser inhaladas, pues se depositan en los pulmones desde los cuales una parte es translocada a la circulación y captada por el tracto gastrointestinal, la piel, el corazón, los riñones, el cerebro y el hígado; pueden también penetrar a través de los folículos pilosos.<sup>53</sup>

## **CONCLUSIÓN**

Aunque es necesario profundizar en los riesgos que para los seres humanos tendría el uso sistemático de nanomateriales, no se pueden negar el profundo impacto y los enormes beneficios en el diagnóstico temprano y la terapia de muchas enfermedades,

especialmente de aquellas cuyos tratamientos actuales tienen efectos adversos para la calidad de vida. Ante la perspectiva de controlar muchos procesos celulares, es necesario, también, profundizar en torno a los principios éticos que guiarán estos avances científicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clavijo D, García G, Clavijo DM, Casadiego C, Zamora R, Alarcón JR, et al. De las nanopartículas a los nanodispositivos. *Universitas Médica* 2006; 46: 134-137.
2. Roco MC. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14: 337-346.
3. Silva GA. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surg Neurol* 2004; 61: 216-220.
4. Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. *Biosystems* 2002; 65: 123-138.
5. Zhang JA, Anyarambhatla G, Ma L, Ugwu S, Xuan T, Sardone T, et al. Development and characterization of a novel Cremophor EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 59: 177-187.
6. Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, Huringa A, Walsh G, Newman RA, et al. Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(s)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2319-2326.
7. Zamboni WC, Gervais AC, Egorin MJ, Schellens JH, Zuhowski EG, Pluim D, et al. Systemic and tumor disposition of platinum after administration of cisplatin or STEALTH liposomal-cisplatin formulations (SPI-077 and SPI-077 B103) in a preclinical tumor model of melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 329-336.
8. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Smit E, Parkin DP, Van de Wal BW, et al. The early bactericidal activity of a low-clearance liposomal amikacin in pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 877-880.
9. Reubi JC. In vitro identification of vasoactive intestinal peptide receptors in human tumors: implications for tumor imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 1846-1853.
10. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today* 2003; 8: 1112-1120.
11. Voura EB, Jaiswal JK, Mattoussi H, Simon SM. Tracking metastatic tumor cell extravasation with quantum dot nanocrystals and fluorescence emission-scanning microscopy. *Nat Med* 2004; 10: 993-998.
12. Ozkan M. Quantum dots and other nanoparticles: what can they offer to drug discovery? *Drug Discov Today* 2005; 9: 1065-1071.
13. Sako Y. Imaging single molecules in living cells for systems biology. *Mol Syst Biol* 2006; 2: 56.
14. Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine* 2006; 2: 53-65.
15. Koo OM, Rubinstein I, Onyuksel H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review. *Nanomedicine* 2005; 1: 193-212.
16. Junping W, Takayama K, Nagai T, Maitani Y. Pharmacokinetics and antitumor effects of vincristine carried by microemulsions composed of PEG-lipid, oleic acid, vitamin E and cholesterol. *Int J Pharm* 2003; 251: 13-21.
17. Baker JR. The synthesis and testing of anticancer therapeutic nanodevices. *Biomed Microdevices* 2001; 3: 59-67.
18. Cloninger MJ. Biological applications of dendrimers. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6: 742-748.
19. Des Rieux A, Fievez V, Garinot M, Schneider YJ, Preat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J Control Release* 2006; 116: 1-27.
20. Pinto-Alphandary H, Aboubakar M, Jaillard D, Couvreur P, Vauthier C. Visualization of insulin-loaded nanocapsules: in vitro and in vivo studies after oral administration to rats. *Pharm Res* 2003; 20: 1071-1084.

21. Kreuter J. Nanoparticles and microparticles for drug and vaccine delivery. *J Anat* 1996; 189 ( Pt 3): 503-505.
22. García G, Mejía O, Clavijo D, Zamora R, Casadiego CA, García A. Biología y patobiología humana de la angiogénesis y la vasculogénesis. *Salud UIS* 2005; 37: 157-165.
23. Patri AK, Majoros IJ, Baker JR. Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6: 466-471.
24. Papagiannaros A, Dimas K, Papaioannou GT, Demetzos C. Doxorubicin-PAMAM dendrimer complex attached to liposomes: cytotoxic studies against human cancer cell lines. *Int J Pharm* 2005; 302: 29-38.
25. Baker JRJ, Quintana A, Piehler L, Banazak-Holl M, Tomalia DA, Raczka E. The synthesis and testing of anti-cancer therapeutic nanodevices. *Biomed Microdevices* 2001; 3: 61-69.
26. Quintana A, Raczka E, Piehler L, Lee I, Myc A, Majoros I, et al. Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. *Pharm Res* 2002; 19: 1310-1316.
27. Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 969-976.
28. Koo YE, Reddy GR, Bhojani M, Schneider R, Philbert MA, Rehemtulla A, et al. Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplatforms. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1556-1577.
29. Yezhelyev MV, Gao X, Xing Y, Al-Hajj A, Nie S, O'Regan RM. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 657-667.
30. Hoffman M. The cellular basis of traumatic bleeding. *Mil Med* 2004; 169: 5-7.
31. Ellis-Behnke RG, Liang YX, Tay DK, Kau PW, Schneider GE, Zhang S, et al. Nano hemostat solution: immediate hemostasis at the nanoscale. *Nanomedicine* 2006; 2: 207-215.
32. Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, Tay DK, Zhang S, So KF, et al. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5054-5059.
33. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-743.
34. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; 355: 1949-1952.
35. Shuchman M. Debating the risks of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 325-328.
36. Maisel WH. Unanswered questions: drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-984.
37. Caves JM, Chaikof EL. The evolving impact of microfabrication and nanotechnology on stent design. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1363-1368.
38. Miller DC, Thapa A, Haberstroh KM, Webster TJ. Endothelial and vascular smooth muscle cell function on poly(lactic-co-glycolic acid) with nano-structured surface features. *Biomaterials* 2004; 25: 53-61.
39. Lanza GM, Yu X, Winter PM, Abendschein DR, Karukstis KK, Scott MJ, et al. Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent: implications for rational therapy of restenosis. *Circulation* 2002; 106: 2842-2847.
40. Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol* 2007; 67: 113-116.
41. Alonso MJ. Nanomedicines for overcoming biological barriers. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 168-172.
42. Vila A, Sanchez A, Janes K, Behrens I, Kissel T, Vila Jato JL, et al. Low molecular weight chitosan nanoparticles as new carriers for nasal vaccine delivery in mice. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 123-131.

43. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, Hungerer KD, Hundt E, Kissel T. Tetanus toxoid loaded nanoparticles from sulfobutylated poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide-co-glycolide): evaluation of antibody response after oral and nasal application in mice. *Pharm Res* 2001; 18: 352-360.
44. Pison U, Welte T, Giersig M, Groneberg DA. Nanomedicine for respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 341-350.
45. Lukacs NW, John A, Berlin A, Bullard DC, Knibbs R, Stoolman LM. E- and P-selectins are essential for the development of cockroach allergen-induced airway responses. *J Immunol* 2002; 169: 2120-2125.
46. Romano SJ. Selectin antagonists : therapeutic potential in asthma and COPD. *Treat Respir Med* 2005; 4: 85-94.
47. Kumar M, Kong X, Behera AK, Hellermann GR, Lockey RF, Mohapatra SS. Chitosan IFN-gamma-pDNA nanoparticle (CIN) therapy for allergic asthma. *Genet Vaccines Ther* 2003; 1: 3.
48. Du Toit LC, Pillay V, Danckwerts MP. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. *Respir Res* 2006; 7: 118.
49. Kagan VE, Bayir H, Shvedova AA. Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin. *Nanomedicine* 2005; 1: 313-316.
50. Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: health effects: pros and cons. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1818-1825.
51. Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 2006; 311: 622-627.
52. Shetty RC. Potential pitfalls of nanotechnology in its applications to medicine: immune incompatibility of nanodevices. *Med Hypotheses* 2005; 65: 998-999.
53. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Part Fibre Toxicol* 2006; 3: 11.

