

# Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud

Laura M. Lechuga

GRUPO DE NANOBIOSENSORES Y APLICACIONES BIOANALÍTICAS  
Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología (CIN2)  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

## Resumen

La nanomedicina, aplicación de la nanotecnología en las ciencias de la salud, es la rama de la nanotecnología que se perfila como la de mayor proyección en un futuro próximo debido a sus importantes aplicaciones, especialmente diagnósticas y terapéuticas. La detección temprana de enfermedades, su tratamiento precoz personalizado y un preciso seguimiento posterior de su evolución serán posibles en los próximos años gracias a la aplicación de las herramientas nanotecnológicas que se están desarrollando actualmente. Los importantes avances en este campo podrían dar lugar a sistemas de diagnosis y tratamientos terapéuticos de mayor eficacia que los existentes, lo que redundaría en una mayor calidad de vida para el hombre. Una auténtica revolución se vislumbra en el horizonte del cuidado de la salud y la tecnología médica.

## Introducción:

### ¿qué es la nanomedicina?

Desde hace unos años la nanotecnología se está perfilando como un área emergente en

ciencia y tecnología que nos está conduciendo a una nueva revolución industrial. La nanotecnología se define como el «desarrollo de ciencia y tecnología a niveles atómicos y moleculares, en la escala de aproximadamente 1-100 nm, para obtener una comprensión fundamental de fenómenos y materiales en dicha escala nanométrica y para crear y usar estructuras, dispositivos y sistemas que tengan nuevas propiedades y funciones debido a su tamaño». Nanómetro (del latín nanus, enano) significa la milmillonésima parte de 1 metro. Lo más interesante de la nanotecnología no es la posibilidad de trabajar con materiales de reducidas dimensiones, sino el cambio a menudo radical que sufren las propiedades físicas y químicas de la materia cuando se trabaja a esta escala: la conductividad eléctrica, el color, la resistencia o la elasticidad, entre otras propiedades, se comportan de manera diferente a como lo hace el material volumétrico (fig. 1). Por ello, la nanotecnología tiene gran aplicación en diferentes campos, entre los que destacan los materiales, la electrónica, la medicina y la energía. Se han alcanzado ya avances significativos en la fabricación de materiales de mayor dureza y resistencia, ordenadores más veloces y con mayor capacidad de procesamiento gracias a los microprocesadores con componentes nanotecnológicos.



**Figura 1.** Las medidas de la nanotecnología.

lógicos, diagnósticos médicos más eficaces o la obtención de energía a bajo coste y respetuosa con el medio ambiente. Ya existen multitud de productos «nanotecnológicos» en el mercado, como cosméticos más eficaces y protectores, raquetas de tenis más flexibles y resistentes, gafas que no se rayan, ropa que no se arruga ni se mancha, por citar algunos ejemplos.

La irrupción de la nanotecnología en las ciencias de la salud ha dado lugar a una nueva disciplina denominada nanomedicina, cuyo objetivo principal es el desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades cuando están todavía en estados poco avanzados o en el inicio de su desarrollo. La nanomedicina estudia interacciones a la nanoescala y para

ello utiliza dispositivos, sistemas y tecnologías que incluyen nanoestructuras capaces de interactuar a escala molecular y que se interconectan a nivel micro para interactuar en el nivel celular. Uno de los grandes retos en este proceso reside en el desarrollo de «nanoterapias», dirigidas específicamente a los tejidos y órganos enfermos, evitando dañar a las células sanas circundantes y, por tanto, evitando los temidos efectos secundarios de los tratamientos actuales.

En los orígenes de la nanotecnología se llegó a predecir la fabricación de «nanorobots», que se inyectarían directamente y atacarían selectivamente los tejidos dañados, incluso protegiendo de ataques externos y reparando posibles desperfectos. A pesar de que esto sigue siendo

ciencia ficción, sí se puede afirmar que se ha avanzado notablemente en el diseño de nanoestructuras que incorporan distintas funcionalidades y pueden desempeñar un papel muy similar.

El progresivo aumento que se observa de graves dolencias como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, o las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson), para las que no existen tratamientos definitivos, hacen necesarios nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos más rápidos, eficaces y específicos que los actuales y que además reduzcan al máximo los costes implicados. La nanomedicina promete resolver algunos de estos grandes retos mediante la capacidad de detectar de forma precoz la presencia de enfermedades (como el cáncer) o la capacidad de regenerar los órganos y tejidos que estén dañados dentro del organismo proporcionando un diagnóstico precoz, una terapia adecuada y un seguimiento posterior efectivo de la evolución del paciente. En un futuro próximo se podrá incluso disponer de tratamientos individualizados a distancia en el propio hogar o lugar de trabajo del paciente.

La nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos (nanoterapia) y la medicina regenerativa. El nanodiagnóstico consiste en el desarrollo de sistemas de análisis y de imagen para detectar una enfermedad o un mal funcionamiento celular en los estadios más tempranos posibles tanto *in vivo* como *in vitro*. La nanoterapia pretende dirigir nanosistemas activos que contengan elementos de reconocimiento para actuar o transportar y liberar medicamentos exclusivamente en las células o zonas afectadas, a fin de conseguir un tratamiento más efectivo, minimizando los efectos secundarios. La medicina regenerativa tiene como objetivo reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados aplicando herramientas nanotecnológicas.

Dado que es imposible abarcar con profundidad todas las tecnologías que pueden surgir de conceptos basados en nanomateriales y nanodispositivos, se han seleccionado para este

capítulo algunos ejemplos clave de avances conseguidos en las tres líneas principales de la nanomedicina, haciendo especial hincapié en el área del nanodiagnóstico.

## Nanodiagnóstico

El objetivo del nanodiagnóstico es la identificación de enfermedades en sus estadios iniciales en el nivel celular o molecular e, idealmente, al nivel de una sola célula, mediante la utilización de nanodispositivos y sistemas de contraste. Una identificación temprana permitiría una rápida capacidad de respuesta y la inmediata aplicación del tratamiento adecuado, ofreciendo así mayores posibilidades de curación.

Los nanosistemas de diagnóstico se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo*. El diagnóstico *in vivo* normalmente requiere que los dispositivos puedan penetrar en el cuerpo humano para identificar y (idealmente) cuantificar la presencia de un determinado patógeno o de células cancerígenas, por ejemplo. Esto conlleva una serie de problemas asociados con la biocompatibilidad del material del dispositivo, pero además requiere de un sofisticado diseño para asegurar su eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios. Por su parte, el diagnóstico *in vitro* ofrece una mayor flexibilidad de diseño, ya que se puede aplicar a muestras muy reducidas de fluidos corporales o de tejidos, a partir de los cuales se puede llevar a cabo una detección específica (de patógenos o defectos genéticos, p. ej.) en tiempos muy cortos, con gran precisión y sensibilidad. Debido a estas diferencias fundamentales, se prevé que la detección *in vitro* usando nanodispositivos llegue al mercado de una forma mucho más rápida y se pueda consolidar más fácilmente que los métodos *in vivo*.

Dentro del nanodiagnóstico, dos son las principales áreas de trabajo: los nanosistemas de imagen y los nanobiosensores, dispositivos capaces de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad y selectividad agentes químicos

y biológicos. Los principales sistemas de nanodiagnóstico dentro de estas dos grandes áreas se recogen en la tabla I.

## Nanosistemas de imagen

Estos sistemas se basan en el uso de nanopartículas, generalmente, semiconductoras, metálicas o magnéticas, como agentes de contraste para marcaje *in vivo*. Estos nuevos sistemas permiten aumentar la sensibilidad y dan mayor contraste en las técnicas de imagen.

Uno de los primeros sistemas de nanopartículas que se han propuesto para marcaje celular e identificación de zonas dañadas o tumores son las nanopartículas de semiconductores, también conocidas como «puntos cuánticos» (*quantum dots*).

Cuando el tamaño de estos semiconductores se reduce a unos pocos nanómetros (típicamente entre 1 y 10 nm), se produce una modificación de su estructura electrónica, de tal manera que se pierde la característica estructura de bandas y surgen niveles electrónicos discretos. Esta nueva estructura electrónica les

confiere una respuesta óptica (fluorescencia, en particular) que varía con el tamaño. Por lo tanto, se pueden fabricar puntos cuánticos del mismo material que emiten luz en diferentes longitudes de onda (con distintos colores) dependiendo de su tamaño, por lo que son extremadamente útiles como marcadores biológicos (fig. 2).

De entre la gran variedad de materiales que se han estudiado, los semiconductores más utilizados son los de CdSe y CdTe, ya que se pueden producir en grandes cantidades mediante procesos químicos, con un excelente control del tamaño, lo que permite obtener bandas de emisión estrechas e intensas en una amplia variedad de colores y con un tiempo de vida muy prolongado. Todas estas características, a las que se puede añadir que la excitación de puntos cuánticos de distintos tamaños se puede realizar con una única lámpara (permitiendo así realizar marcajes múltiples de forma simultánea), han promovido su desarrollo como competencia a los marcadores moleculares habituales. Existen ya múltiples demostraciones de la utilidad de los puntos cuánticos para la localización de pequeños tumores, lo cual significa que se podría proceder a su extirpación inmediata. En la figura 2 se muestran algunos ejemplos.

Sin embargo, el diseño de los puntos cuánticos (al igual que otros sistemas de nanopartículas) es bastante más complicado. No es suficiente con obtener un material de alta luminiscencia y estabilidad, la nanopartícula también debe llegar a su destino de forma selectiva e, idealmente, debe eliminarse del organismo una vez realizada su función para evitar efectos secundarios. Uno de los problemas a resolver es la captación de las nanopartículas por los macrófagos antes de alcanzar la zona afectada. Para ello es necesario recubrir las nanopartículas con materiales que actúen como una capa de invisibilidad, p. ej., con polímeros como el polietilenglicol. Una vez resuelto este problema, es preciso indicarles cómo localizar el tumor, y para ello hay que recubrir su superficie con biomoléculas (biorreceptores, como anticuerpos monoclonales) con

**Tabla I.** Resumen de los sistemas de nanodiagnóstico más desarrollados

### Principales sistemas de nanodiagnóstico

#### Dispositivos de nanodiagnóstico

- Nanobiosensores
- Biochips genómicos y proteómicos
- Lab-on-a-chip

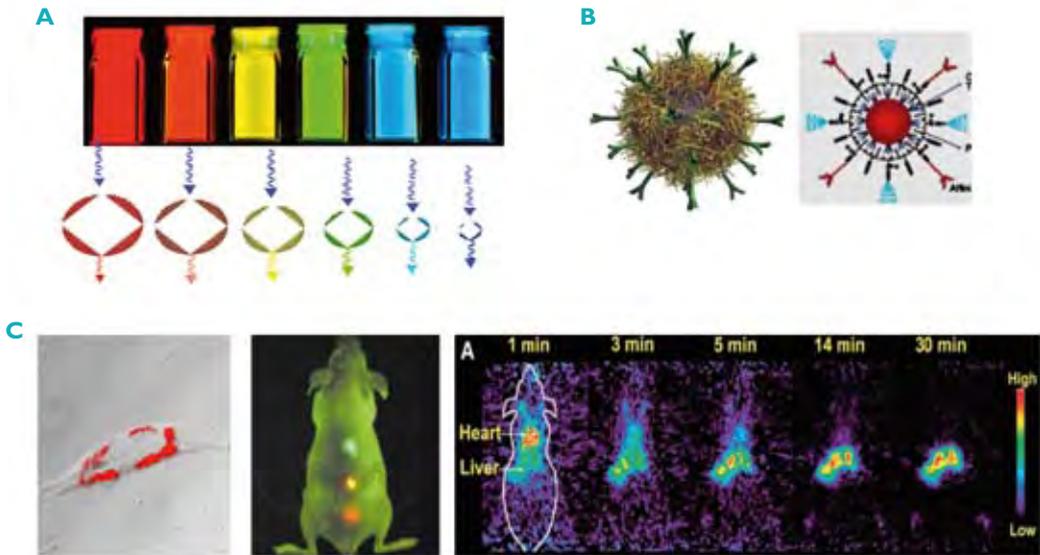
#### Diagnóstico por imagen

- Resonancia magnética nuclear
- Espectroscopia y fluorescencia
- Microscopios de campo próximo (AFM, STM)
- Microscopia y tomografía electrónica
- Marcadores y agentes de contraste
  - Puntos cuánticos
  - Nanopartículas magnéticas
  - Nanopartículas metálicas

afinidad selectiva hacia un compuesto específico de la zona a reconocer (p. ej., la célula cancerosa). Así, hay ciertas proteínas o moléculas que se encuentran en mayor proporción en la membrana de las células cancerosas (como los receptores de ácido fólico o la hormona luteinizante) y son características de cada tipo de cáncer. Cuando los puntos cuánticos en función con el biorreceptor específico se acercan a una muestra que contiene dicha proteína, se produce una reacción de reconocimiento biomolecular (fig. 2), de forma que se acumularán allí, permitiendo la detección mediante iluminación con luz ultravioleta y observación de la emisión de fluorescencia característica del punto cuántico empleado. La eliminación de las nanopartículas a través del hígado o los riñones parece ser bastante eficiente para los tamaños de los puntos cuánticos, pero pueden existir problemas ligados a procesos de agregación, que es necesario resolver en algunos casos.

Hasta ahora, los experimentos *in vivo* con puntos cuánticos se han realizado con animales, pero se prevé que una vez superados los controles de las agencias de salud, se puedan realizar estos ensayos en seres humanos.

Otra posibilidad para los agentes de contraste es emplear nanopartículas metálicas, ya que su frecuencia de resonancia (el color) es muy sensible a su tamaño y a su forma, lo cual permite diseñarlas para que absorban o dispersen luz en la región espectral que interese. Por ejemplo, se pueden fabricar nanopartículas de oro que sean muy eficientes absorbiendo o reflejando luz en el infrarrojo cercano (700-900 nm), donde los tejidos son más transparentes, de forma que es posible diseñar métodos de marcaje celular, en una forma similar a lo que se ha descrito para los puntos cuánticos. Uno de los métodos utilizados se denomina tomografía de coherencia óptica (*optical coherence tomography, OCT*), y permite obtener mapas tridimensionales de los



**Figura 2.** A) Disoluciones de puntos cuánticos de distintos tamaños, con color de fluorescencia característica para cada tamaño. B) Esquema de funcionamiento de un punto cuántico. C) Imágenes de experimentos en los que se han inyectado puntos cuánticos y cómo se acumulan en células u órganos dañados..

tejidos y detectar las zonas en las que se han acumulado las nanopartículas.

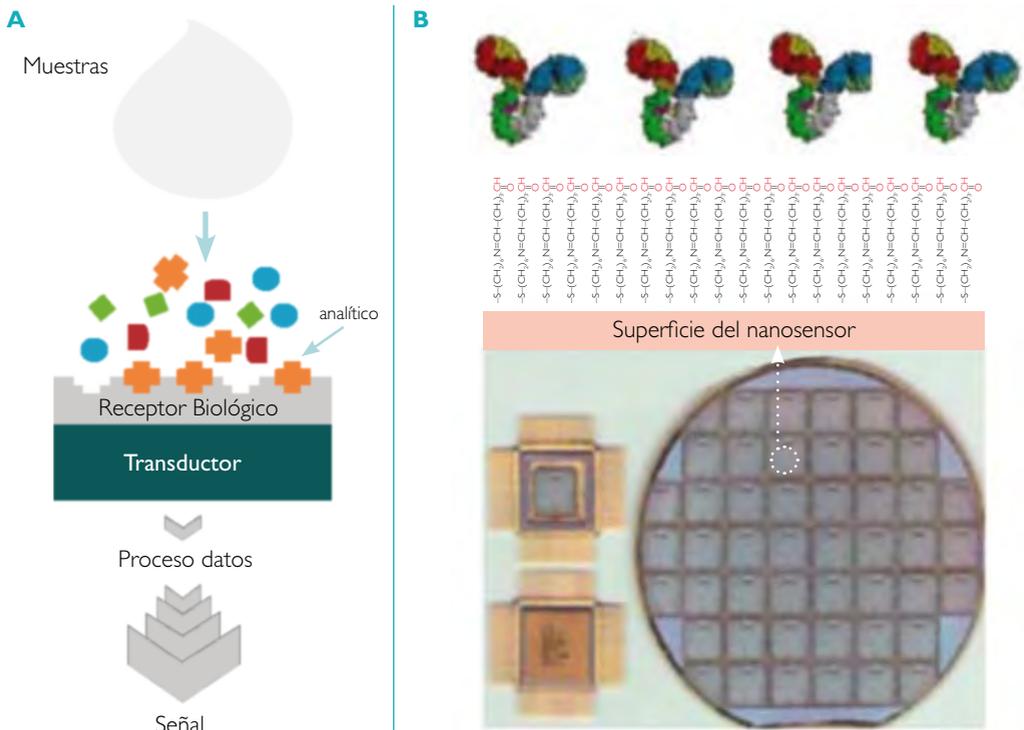
Otra posibilidad es utilizar nanopartículas magnéticas (típicamente óxidos de hierro como la magnetita) para aumentar el contraste en medidas de resonancia magnética. Estas nanopartículas podrían sustituir a los marcadores actuales de metales pesados, reduciendo su toxicidad. Además, el carácter magnético de estos materiales podría facilitar su transporte a través del organismo mediante la utilización de un campo magnético externo (como un imán).

## Nanobiosensores

Dentro del nanodiagnóstico, los principales dispositivos de análisis que se están desarrollando son los nanobiosensores, dispositivos capaces de detectar en tiempo real, sin necesidad de

marcadores fluorescentes o radioactivos y con una alta sensibilidad y selectividad, todo tipo de sustancias químicas y biológicas.

Un biosensor es un dispositivo integrado por un receptor biológico (enzimas, ADN, anticuerpos, etc.) preparado para detectar específicamente una sustancia y un transductor o sensor; capaz de medir la reacción de reconocimiento biomolecular y traducirla en una señal cuantificable (fig. 3). Los dos constituyentes del biosensor están integrados conjuntamente y es precisamente esta íntima unión la que le confiere a los dispositivos biosensores sus especiales características de sensibilidad y selectividad. Otra de las características fundamentales que hace atractivos a los biosensores es la posibilidad de realizar el análisis de la sustancia a determinar en tiempo real y de forma directa (sin necesidad de marcador) a diferencia de cualquier aná-



**Figura 3.** A) Esquema del funcionamiento de un biosensor. B) Fabricación de nanobiosensores con tecnología microelectrónica. El biosensor está formado por un transductor similar a los circuitos integrados de silicio y una capa bioreceptora para el análisis específico.

lisis biológico o clínico que siempre requiere un marcador (ya sea fluorescente o radioactivo).

Todo ello confiere a los biosensores la posibilidad de realizar no sólo un análisis cualitativo (sí/no) y cuantitativo, sino también la posibilidad de evaluar la cinética de la interacción (constante de afinidad, asociación, disociación, etc.) y, por tanto, elucidar los mecanismos fundamentales de dicha interacción. Las técnicas de análisis de laboratorio más habituales, ya sea de sustancias químicas o biológicas, suelen ser laboriosas, consumen mucho tiempo y en la mayoría de la ocasiones requieren personal especializado para su empleo. Frente a ellas, los biosensores ofrecen la posibilidad de hacer medidas directas, continuas, de forma rápida y con alta sensibilidad.

El término «nanobiosensor» designa a los biosensores cuyas propiedades vienen moduladas por la escala nanotecnológica con la que están fabricados. Los nanobiosensores pueden mostrar una sensibilidad mucho mayor que la de los dispositivos convencionales y además ofrecen las ventajas del pequeño tamaño y la portabilidad, lo que posibilita su utilización en cualquier lugar, como el hogar o la consulta del médico. Con estos nanodispositivos la cantidad de muestra para hacer el análisis es relativamente baja (de micro a nanolitros), lo que significa que los métodos de extracción de muestras de pacientes pueden ser menos invasivos y menos traumáticos. Además podrían ser fácilmente introducidos en el interior del cuerpo humano, proporcionando datos mucho más fiables del estado de salud real de un paciente.

Dentro de los desarrollos de nanobiosensores son de destacar los nanobiosensores fotónicos, nanoplasmónicos, basados en nanoestructuras (nanopartículas, nanotubos de carbono, nanolambres, etc.) y los biosensores nanomecánicos.

### Biosensores nanofotónicos

Los biosensores nanofotónicos han demostrado un nivel de sensibilidad extremo para la detección directa de proteínas y ADN. En estos sensores (también llamados de onda evanescente)

se hace uso de la forma particular en que se transmite la luz en el interior de los circuitos ópticos; esta transmisión tiene lugar a lo largo de la guía óptica mediante múltiples reflexiones internas. A cada reflexión, una componente de la luz, denominada onda evanescente, se propaga en el medio que envuelve a la guía. La longitud de penetración de la onda evanescente es de unos cientos de nanómetros y ofrece una oportunidad *única e ideal* para medir cualquier interacción biomolecular que tenga lugar en su interior. Con estos sensores es posible evaluar concentraciones de proteínas en el nivel picomolar o variaciones de una única base en el ADN en tan sólo unos minutos, necesitando volúmenes de muestra del orden de microlitros y, en ocasiones, las muestras a analizar (orina, suero) no necesitan un pretratamiento previo.

Los nanosensores fotónicos también permiten la medida en el interior de una única célula de su estado metabólico. Para este fin existen nanosensores que consisten en una fibra óptica muy afilada (su extremo final tiene sólo 30-50 nm) lo que le permite penetrar a través de la membrana celular sin causar ningún daño y sin alterar el funcionamiento normal de la célula. La fibra óptica se biofuncionaliza con receptores específicos antes de su introducción. Una vez dentro, la nanosonda puede detectar especies químicas y señalar procesos moleculares en localizaciones específicas del interior de la célula. La detección se realiza a través de la interacción del campo evanescente de la luz que circula por la fibra óptica con la interacción biomolecular; debida al bioreceptor específico anclado en la superficie del extremo final de la fibra. Con esta técnica se abre la posibilidad de identificar cambios patológicos dentro de una célula individual e incrementar el conocimiento sobre las funciones celulares *in vivo*, como la división celular; la apoptosis, el funcionamiento de las nanomáquinas biológicas, etc.

### Biosensores nanoplasmónicos

El biosensor de Resonancia de Plasmón Superficial (SPR) está basado en la variación de

reflectividad de una capa metálica en contacto con un medio biológico. El biosensor SPR ha sido ampliamente desarrollado, cientos de publicaciones aparecen cada año en la literatura especializada y numerosas compañías lo comercializan en diferentes versiones. Este sensor permite detectar de forma directa concentraciones en el rango nanomolar de forma directa y sin necesidad de marcadores fluorescentes.

En este sensor se deposita una capa metálica delgada (generalmente una capa de oro de 50 nm de espesor) sobre un material dieléctrico (p. ej., un cristal). Excitando la interfase del metal y el dieléctrico en condiciones de reflexión interna total, se obtiene una resonancia plasmónica para un cierto ángulo de incidencia de la luz, resonancia que se manifiesta en una absorción de la luz y, por tanto, un mínimo agudo en la intensidad de la luz reflejada. La característica más interesante de este efecto es que el ángulo de resonancia al que se genera la onda plasmónica (de carácter evanescente) es muy sensible a cualquier variación que tenga lugar en la superficie metálica, como puede ser una inmunorreacción o cualquier otro tipo de interacción biomolecular. La interacción se detecta entonces como una variación del ángulo de resonancia. En la figura 4 se muestra el esquema de un sensor de SPR y su mecanismo de funcionamiento.

Como alternativa, se están desarrollando actualmente biosensores basados en el fenómeno de resonancia de plasmón en nanopartículas. En el caso de éstas, y debido a su pequeño tamaño, la oscilación de los electrones está muy localizada en ciertas zonas de las nanopartículas (v. mapas de intensidad en la fig. 4), por lo que el fenómeno se denomina resonancia de plasmón superficial localizada (LSPR). Tal como se indica en la figura 4, la adsorción de (bio)moléculas sobre las nanopartículas provoca cambios de color, que se pueden emplear para la detección. A pesar de que los límites de detección podrían ser similares que los obtenidos con los biosensores SPR, el sistema experimental es mucho

más sencillo en LSPR, ya que se mide transmisión en lugar de reflexión y además se puede facilitar la miniaturización.

En ambos casos, los dispositivos permiten portabilidad y requieren una cantidad de muestra relativamente baja (de micro a nanolitros) para hacer el análisis y ya se ha demostrado su utilidad en la detección de proteínas en el nivel nanomolar en muestras de pacientes (orina, suero) sin necesidad de pretratarlas o de mutaciones puntuales en las cadenas de ADN sin necesidad de marcadores fluorescentes.

Existen otros métodos de detección que hacen uso del fenómeno de LSPR de una forma diferente. Por ejemplo, se han desarrollado detectores de ADN basados en los cambios de color que se producen debido a la agregación de nanopartículas de oro marcadas con cadenas de ADN complementarias a la que se intenta reconocer.

### Biosensores nanomecánicos

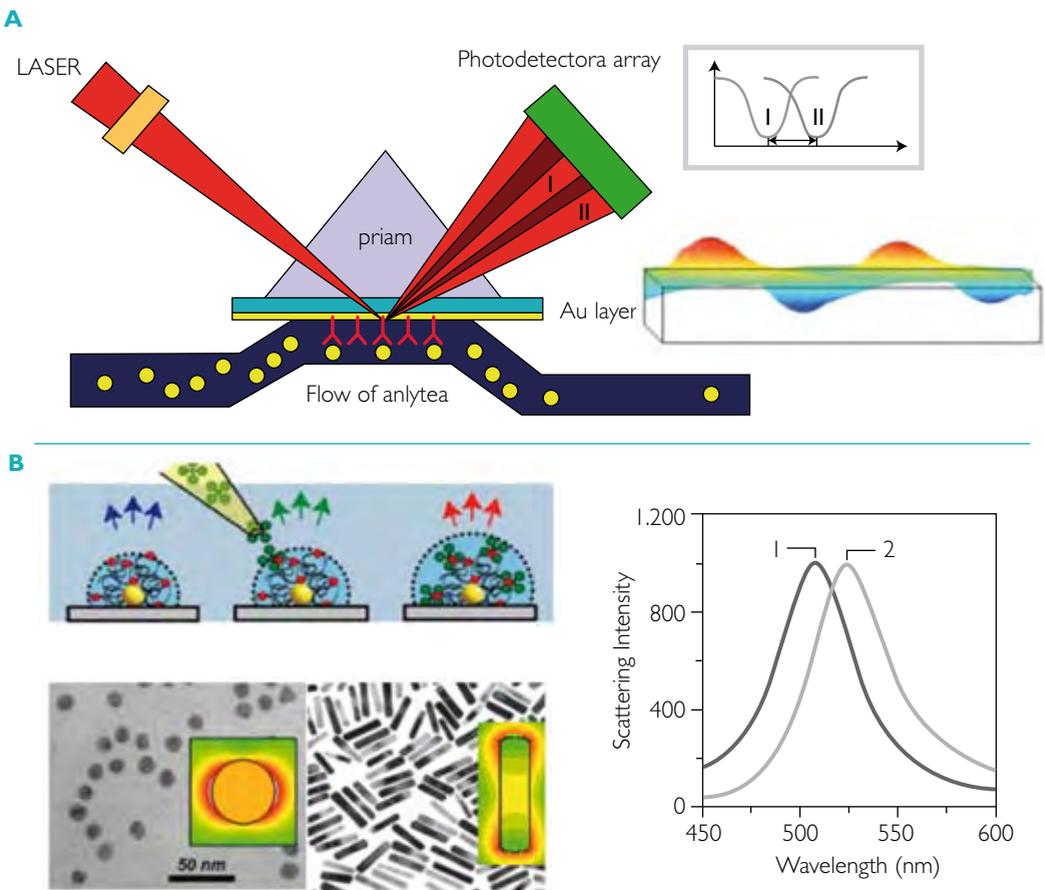
Otro tipo de nanobiosensor con grandes perspectivas en nanodiagnóstico son los biosensores nanomecánicos, que emplean como sistema de transducción la deflexión nanométrica de una micropalanca o el desplazamiento de su frecuencia de resonancia al interactuar con el sistema biológico. El cambio en la posición y movimiento de la micropalanca inducido por el reconocimiento molecular ocurre a escala de unos pocos nanómetros, y de aquí deriva el nombre de biosensores «nanomecánicos». La figura 5 muestra las imágenes de algunos de estos sensores. Las micropalancas tienen un área sensora muy pequeña (del orden de  $1.000 \mu\text{m}^2$ ), lo que permite el análisis de cantidades de sustancia inferiores al femtomol. Además se fabrican con tecnología microelectrónica estándar, lo que proporciona producción en masa a bajo coste y permite la fabricación de miles de micropalancas en un mismo proceso, que podrían ser empleadas para la detección simultánea de miles de analitos de la misma muestra.

Desarrollos como los nanosensores fotónicos o los nanomecánicos, fabricados a miles gracias a la tecnología microelectrónica, abren un camino para la fabricación de *nanobiochips* genómicos y proteómicos, que a diferencia de los actuales biochips, llevan incorporado un sistema de transducción de la interacción (no se necesitarían marcadores fluorescentes), con los que sería posible conseguir en muy poco tiempo una inmensa cantidad de información genética y proteómica que permitirá elaborar vacunas, identificar mutaciones indicativas de enferme-

dades, identificar nuevos fármacos, identificar patógenos, etc. de forma mucho más rápida que utilizando las tecnologías convencionales.

## Sistemas “laboratorio-en-un-chip”

La integración en sistemas «lab-on-a-chip» será otra de las áreas fundamentales de trabajo, que permitirá la descentralización de las medidas. El término «lab-on-a-chip» (o «laboratorio en un chip») describe el desarrollo de platafor-



**Figura 4.** A) Funcionamiento de un biosensor SPR. La interacción biomolecular que tiene lugar sobre el oro se detecta mediante el desplazamiento de la curva plasmónica. B) Fotografías de microscopía electrónica de nanopartículas de oro (esferas y cilindros) y la localización de la resonancia plasmónica. La resonancia varía cuando se colocan los analitos en la superficie.

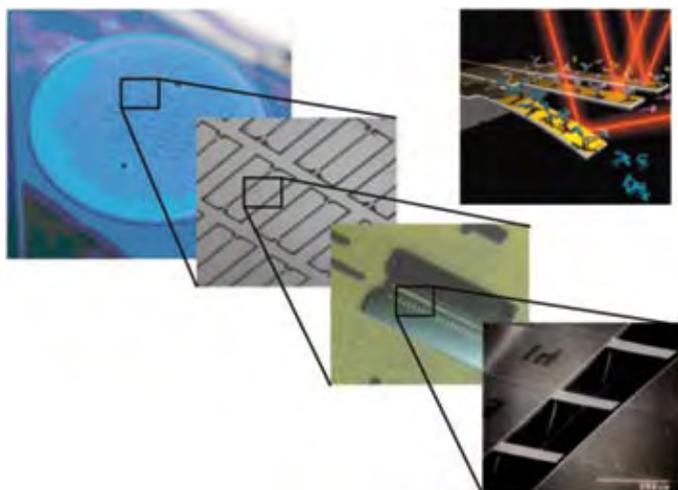
mas integradas y miniaturizadas donde tienen lugar complejas reacciones químicas y bioquímicas. Estas plataformas se están constituyendo como una tecnología revolucionaria en el sector clínico. Las micro y las nanotecnologías han proporcionado las herramientas necesarias para llevar a cabo esta innovación en el diagnóstico molecular; al permitir la fabricación e integración de micro/nanobiosensores, microcanales, microactuadores, etc. en un mismo chip. El empleo de estos dispositivos aporta las ventajas de rapidez en el análisis, reducido volúmenes de muestra, alto grado de automatización y su carácter portátil y desechable.

Un simple microsistema con nanosensores incorporados podría ofrecer un diagnóstico completo a partir de una gota de sangre mediante la identificación (de otra manera imperceptible) de cambios moleculares; esto implica que los análisis podrían hacerse a domicilio. Cuando se empiecen a reemplazar los caros y lentos análisis de laboratorio por estos análisis de microchips más baratos, rápidos y cómodos, el impacto en organizaciones sanitarias y sus pacientes será muy importante.

Pero, a pesar de estos incipientes desarrollos, todavía queda mucho camino por recorrer y para el futuro, sería deseable contar con nanodisposi-

tivos que cumplieran la mayoría de los siguientes requisitos: robusto, barato, posibilidad de multianálisis, detección a niveles de pico/femtomolar o incluso en el nivel de una sola molécula, rápidos y directos, portátiles, de fácil manejo por parte de personal no especializado, de multiuso o suficientemente barato para ser de un único uso.

El trabajo futuro se encamina tanto al desarrollo de nuevas estrategias de inmovilización y de protección, para permitir nanobiosensores completamente reversibles y regenerables y que puedan funcionar in situ en muestras complejas (como es la sangre) y que sean biocompatibles para ser implantados in vivo. La inclusión de los nanodispositivos en el interior del cuerpo preservando su funcionalidad será un logro paradigmático en nanodiagnóstico. Los nanobiosensores implantados podrían funcionar como «centinelas» dentro del cuerpo humano y emitir una señal de alarma ante la aparición de las primeras células enfermas. Ya se han obtenido pequeños avances (a nivel micro), como píldoras con cámaras de imagen que pueden tragarse, sensores que pueden realizar medidas in vivo durante operaciones, etc. Está será sin duda una de las grandes áreas de trabajo de la nanomedicina en los años venideros. La figura 6 recoge una visión del empleo futuro de los dispositivos nanobiosensores.



**Figura 5.** Biosensores nanomecánicos empleados en nanodiagnóstico. Las micropalanca se doblan unos nanómetros cuando tiene lugar una reacción de reconocimiento molecular en su superficie. El nanobiosensor de matrices de micropalanca puede emplearse como biochip de ADN o proteómico según la biofuncionalización.

## Liberación controlada de fármacos

La nanomedicina se ha propuesto como una posible solución para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos. La idea consiste en utilizar nanoestructuras que transporten el fármaco hasta la zona dañada y, solamente cuando han reconocido esa zona, lo liberen como respuesta a un cierto estímulo. Para ello es necesaria la previa encapsulación o desactivación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, de forma que mantengan

intactas sus propiedades físico-químicas y que se minimicen posibles efectos secundarios en otras zonas del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual se puede hacer mediante una variación de ciertas condiciones (pH o temperatura, p. ej.) en la zona dañada, o mediante un control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante, permitiendo que la liberación del fármaco sea controlada.

Para la administración de fármacos se ha propuesto una gran variedad de nanoestructuras, como nanopartículas, nanocápsulas, dendríme-

### Nanobiosensores en urgencias



#### Tecnologías

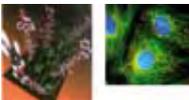
Nanofotónica  
Nanotubos, nanopartículas  
Nanomecánica, NEMS



#### Beneficios

Datos en tiempo real e in-situ  
Imagen a nivel celular  
Herramientas quirúrgicas de precisión guiadas por sensores

### Nanobiosensores en la consulta



#### Tecnologías

Biochips  
Nanoarrays de alta densidad



#### Beneficios

Análisis completo en minutos  
Diagnósticos rápidos y precisos  
Tratamientos específicos y personalizados

### Nanobiosensores en casa



#### Tecnologías

Wireless  
Dispositivos portátiles con batería  
Displays de alta resolución



#### Beneficios

Auto pruebas diagnósticas simples  
Transmisión automática de datos a historial clínico

Figura 6. Futuro de la utilización de nanobiosensores como sistemas de nanodiagnóstico. Adaptado de General Electric.



**Figura 7.** Diferentes tipos de nanosistemas que pueden emplearse en la dosificación de fármacos.

ros, liposomas, micelas, nanotubos, conjugados poliméricos, microgeles, etc. (fig. 7). La nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva, ya que estos nanosistemas pueden atravesar poros y membranas celulares. Otra gran ventaja es que la efectividad del medicamento se ve incrementada mediante el control preciso de la dosis requerida y del tamaño, la morfología y las propiedades superficiales del compuesto.

En la actualidad ya se encuentran disponibles en el mercado numerosos fármacos desarrollados basados en principios de la nanotecnología;

algunos de ellos se recogen en la tabla 2, así como la fase de desarrollo en la que se encuentran actualmente.

## Terapia basada en nanopartículas

Además de elementos de reconocimiento y diagnóstico, las nanopartículas pueden utilizarse también como agentes terapéuticos. Una vez que las nanopartículas se unen a tejidos

**Tabla 2.** Ejemplos de fármacos nanoestructurados

Nano estructura	Fase de desarrollo	Ejemplos
Liposoma	Aprobado por la FDA	DaunoXone, Docil
Albuminoso	Aprobado por la FDA	Abraxane
Micela polimérica	Ensayos clínicos	Genesol-FM, SP1049C, NK911, NCQ12, NC105, NC-6004
Conjugado polímero/fármaco	Ensayos clínicos	XYQTAX, Pegamotrecan, APS346, etc.
Liposoma dirigido	Ensayos clínicos	MCC-465,MBP-426, SGT-53
Nanopartícula de polímero	Ensayos clínicos	FCE28069 (PK2), CALAA-01
Partícula inorgánica o metálica	Ensayos clínicos (oro) y preclínicos	Nanotubos de carbono, partículas de sílice, nanopartículas de oro
Dendrímtero	Ensayos preclínicos	Poliamidoamina (PAMAM)

dañados o a células cancerosas, se puede inducir su calentamiento mediante aplicación de un campo magnético de baja intensidad (para nanopartículas magnéticas) o por irradiación con luz infrarroja (para nanopartículas metálicas). A pesar de que los mecanismos son diferentes, en ambos casos el calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales por hipertermia, sin afectar a las células o tejidos sanos que las rodean. La utilización de esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los graves problemas de efectos secundarios de los actuales tratamientos de quimioterapia o radioterapia.

Estos experimentos ya han demostrado su utilidad en pacientes humanos. Una de las principales nanoterapias es la desarrollada por la empresa alemana MagForce Nanotechnologies AG, que ha recibido recientemente (julio de 2010) la aprobación de la Agencia Europa. El sistema de nanoterapia de MagForce se basa en el uso de nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de aminosilano. La aplicación concreta, recientemente aprobada para su uso en la clínica para tratamiento de tumores cerebrales, consiste en inyectar estas nanopartículas magnéticas en la zona del tumor y posteriormente aplicar un campo magnético alternante de alta frecuencia, que produce un calentamiento local de la zona tumoral debido a la vibración de las nanopartículas y, por consiguiente, la destrucción de las células cancerosas. La terapia podría aplicarse a diferentes tipos de tumores sólidos. La aprobación de este nuevo método terapéutico abre las puertas a los métodos terapéuticos basados en la nanotecnología.

## Nanomedicina regenerativa

La nanomedicina regenerativa se ocupa de la reparación o sustitución de tejidos y órganos enfermos o dañados mediante la aplicación de métodos procedentes de la terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias bio-regenerativas y la ingeniería de tejidos, estimu-

lando los propios mecanismos reparadores del cuerpo humano. Las principales aportaciones de la nanotecnología a la medicina regenerativa están relacionadas con la producción de nuevos materiales y sistemas de soporte, la utilización de células madre embrionarias y adultas y la producción de moléculas bioactivas que sirvan como señales de diferenciación celular.

En la ingeniería de tejidos, la nanotecnología puede jugar un papel predominante, al facilitar nuevos materiales y técnicas que permiten una integración de los tejidos de forma más eficiente por la posibilidad de generar microambientes más propicios para la regeneración tisular. La principal dificultad radica en encontrar materiales adecuados que permitan la fabricación de estructuras que mantengan activo el órgano afectado mientras se regenera la zona dañada. Entre los materiales que se están utilizando cabe destacar los nanotubos de carbono, las nanopartículas como hidroxiapatita o zirconia, las nanofibras de polímeros biodegradables, los nanocomposites, etc.

Uno de los mayores logros es el desarrollo de biomateriales con capacidad de imitar a la matriz extracelular, constituyendo un auténtico soporte, idéntico al que aparece de forma natural en las células, sobre el que pueden crecer las células progenitoras para posteriormente implantarlo en el paciente y así reparar o sustituir el órgano dañado.

También se pueden utilizar superficies nanoestructuradas que pueden actuar como incubadoras de líneas celulares, favoreciendo el proceso de diferenciación celular. Un ejemplo se muestra en la figura 8, donde una superficie nanoestructurada con nanotubos de carbono ha permitido el crecimiento y proliferación de redes neuronales; también puede observarse una estructura tridimensional con huecos ordenados, fabricada mediante replicación inversa de un cristal opalino, en cuyo interior se han crecido hepatocitos. Esta estructura podría proporcionar la rigidez necesaria para mantener el hígado mientras se desarrolla el crecimiento de

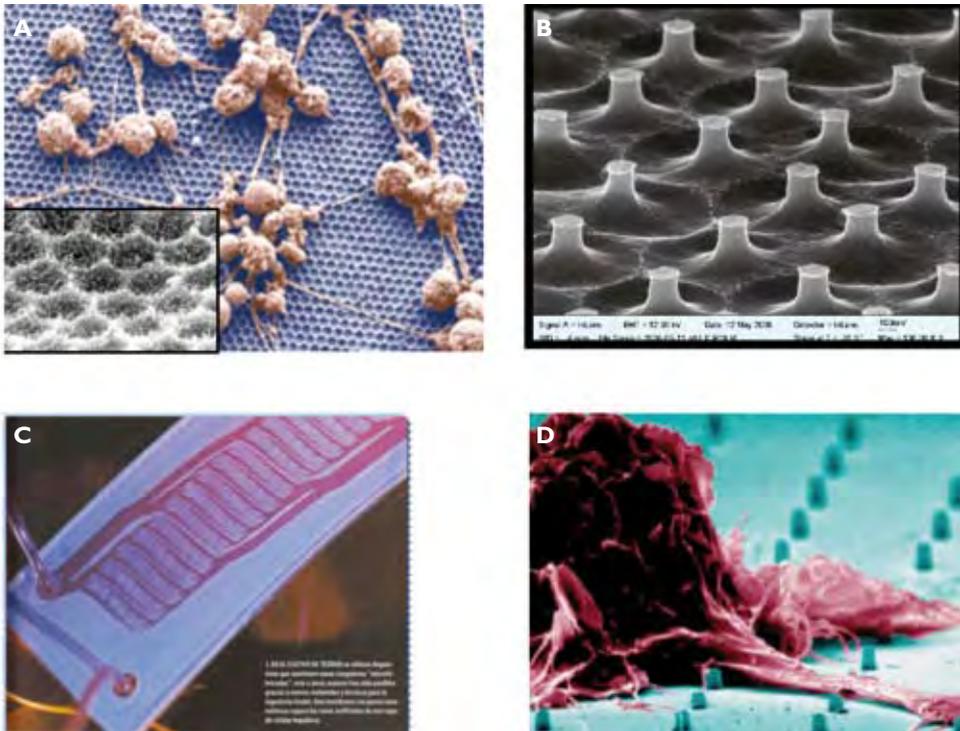
las células encargadas de regenerarlo.

Otra posibilidad es el diseño de biomateriales inteligentes que incorporen en su seno moléculas de señalización que, una vez insertadas en el paciente, sean liberadas de forma gradual y activen la regeneración tisular in vivo.

Gracias a la nanomedicina, las células madre pluripotenciales y los factores de señalización serán componentes esenciales de implantes inteligentes y multifuncionales que podrán reaccionar en función del microambiente que le rodee y facilitar entonces la regeneración del tejido dañado de forma específica y en el mismo lugar.

Es de prever también que se puedan desarrollar nanoestructuras artificiales que puedan detectar y reparar daños en el organismo, de la

misma forma que las nanoestructuras naturales lo hacen (p. ej., los linfocitos de la sangre). Así, se ha propuesto de forma teórica la fabricación de unas nanoestructuras para sustituir la hemoglobina, denominadas «respirocitos». Los respirocitos son células rojas nanofabricadas con una enorme capacidad para transportar oxígeno y que puede permitir pasar varias horas bajo el agua sin respirar. Según los cálculos de su creador, con una inyección de respirocitos podríamos vivir con el corazón parado durante 4 horas o bucear durante 2,5 horas. Otros interesantes desarrollos incluyen motores biomoleculares, interruptores moleculares o nanoagujas que penetren en el núcleo de células vivas con un alto grado de precisión para realizar cirugía celular.



**Figura 8.** A) Red bidimensional nanoestructurada con nanotubos de carbono y utilizada como soporte para la proliferación de redes neuronales. B) Imágenes de microscopía electrónica del crecimiento de osteoblastos. C) Crecimiento de vasos sanguíneos artificiales. D) Crecimiento de células de fibroblasto sobre un sustrato nanoestructurado.

## Conclusiones

El enorme avance de la nanotecnología durante las últimas décadas ha permitido grandes desarrollos en muchos campos, incluidas las ciencias de la salud. Los conceptos de la nanotecnología se están aplicando en métodos de diagnóstico más sensibles, sistemas de terapia y de administración controlada de fármacos, así como en herramientas que permiten la regeneración de tejidos y órganos dañados. Los sistemas y métodos descritos en este capítulo son solamente ejemplos seleccionados de la ingente actividad que se está desarrollando en miles de laboratorios de todo el mundo para mejorar las condiciones de salud y la calidad de vida de toda la sociedad.

En el futuro, estos sistemas se integrarán en microchips implantables que permitirán la administración programada de fármacos con un tratamiento personalizado y que, al mismo tiempo, podrán medir los parámetros vitales del paciente y transmitir esta información directamente a una estación central de datos, para tener controlado al paciente mientras éste hace su vida normal. Ya existen chips subcutáneos para medir de forma continua parámetros cruciales como el pulso o la temperatura, nanopartículas que pueden reconocer, detectar y atacar selectivamente células cancerosas, así como nanosensores que permiten detectar en fluidos biológicos cantidades extremadamente bajas de moléculas que revelan la existencia de cáncer u otras enfermedades. Se están fabricando actualmente dispositivos «laboratorio-en-un-chip» y se ha pasado a la etapa de ensayo clínico para nanopartículas que realizan una liberación controlada de fármacos. Sin embargo, los largos procesos de aprobación en los sectores médicos y farmacéuticos pueden significar que los beneficios para la salud sólo podrán apreciarse a largo plazo. Aunque todavía es necesario llevar a cabo una gran cantidad de investigación y desarrollo,

no cabe duda de que la nanotecnología seguirá sorprendiéndonos con avances que redundarán en una mejora de la calidad de vida de nuestra envejecida sociedad y que ayudará a resolver los problemas causados por las principales enfermedades (cáncer, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares).

## Referencias

- Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. *BioSystems*. 2002;65:123.
- Cancer NANOTECHNOLOGY PLAN: an strategic initiative to transform clinical oncology and basis research through the directed application of nanotechnology NCI, NIH, USA (2004) ([http://nano.cancer.gov/alliance\\_cancer\\_nanotechnology\\_plan.pdf](http://nano.cancer.gov/alliance_cancer_nanotechnology_plan.pdf))
- European Science Foundation Policy Briefing, ESF Scientific Forward Look on nanomedicine (2005) [www.esf.org](http://www.esf.org)
- Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:161.
- Fortina P, Kricka LJ, Surrey S, Grodzinski P. Nanobiotechnology: the promise and reality of new approaches to molecular recognition. *Trends Biotechnol*. 2006;23:168.
- González JM, López M, Ruiz G. Informe de vigilancia tecnológica en nanomedicina. Círculo de innovación en biotecnología. Comunidad de Madrid, 2007. <http://nihroadmap.nih.gov>
- Jain KK. The role of nanobiotechnology in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2005;10(21):1435-42.
- Kubik T, Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. Nanotechnology on duty in medical applications. *Curr Pharm Biotechnol*. 2005;6:17.
- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005;19:311.
- NIH Roadmap: Nanomedicine. 2004, NIH, USA
- Technology Platform on nanomedicine: nanotechnology for health. Strategic Research Agenda for NanoMedicine. 2006.
- Vasir JK, Reddy MK, Labhsetwar V. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Current Nanoscience*. 2005;1:45.
- Visión estratégica de la nanomedicina en España. Informe de la Plataforma Española de Nanomedicina. ([www.nanomedspain.net](http://www.nanomedspain.net)) [www.magforce.com](http://www.magforce.com)