

La revolución de la Nanomedicina

» Laura M. Lechuga Gómez

» Profesor de Investigación del CSIC

» Responsable del Grupo de Nanobiosensores del Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología (CIN2: CSIC-ICN) y CIBER-BBN en Nanomedicina.

Uno de los grandes retos a los que se enfrenta la medicina este siglo es el desarrollo de técnicas de diagnóstico precoz para numerosas enfermedades así como el desarrollo de técnicas de regeneración de órganos y tejidos dañados dentro de nuestro cuerpo. Encontrar una adecuada solución a estos retos podría tener una gran repercusión en la calidad de vida de nuestra sociedad en un futuro cercano. La emergencia de una nueva disciplina, denominada **Nanomedicina**, promete alcanzar estos ambiciosos objetivos.

Introducción

La detección precoz de enfermedades, su inmediato tratamiento a nivel personalizado y el posterior seguimiento de su evolución, serán posibles en los próximos años gracias a la aplicación de las nuevas herramientas nanotecnológicas que se están actualmente desarrollando. Los importantes avances en este campo podrían dar lugar a sistemas de diagnóstico y terapéuticos de mayor eficacia que los existentes, lo que redundaría en una mayor calidad de vida para los ciudadanos.

Desde hace unos años, la Nanotecnología es un área emergente que nos está conduciendo a una nueva revolución industrial. La Nanotecnología hace referencia a las técnicas que permiten manipular la materia a escala atómica y molecular ya que *Nanometro* significa la milmillonésima parte de un metro. Lo más interesante de la Nanotecnología no es la posibilidad de trabajar con materiales de reducidas

dimensiones, sino el cambio radical que sufren las propiedades físicas y químicas de la materia cuando se trabaja a escala nanométrica: la conductividad eléctrica, el color, la resistencia o la elasticidad, entre otras propiedades, se comportan de manera diferente a como lo hace el material en volumen, por lo que es de gran aplicación en diferentes campos, entre los que destacan los materiales, la electrónica, la medicina y la energía. Ya existen productos nanotecnológicos en el mercado como cosméticos más eficaces y protectores, raquetas de tenis más flexibles y resistentes, ropa que no se arruga ni se mancha o gafas y cristales que no se rayan, por citar algunos ejemplos. La Figura 1 muestra en detalle la escala nanotecnológica.

La irrupción de la Nanotecnología en las Ciencias de la Salud ha dado lugar a una nueva disciplina que se denomina **Nanomedicina**, y que tiene como objetivo el desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades cuando están todavía en estados poco avanzados o en el inicio de su desarrollo. Uno de los grandes retos en este proceso reside en el desarrollo de “nanoterapias”, que se puedan dirigir de forma selectiva a los tejidos y órganos enfermos, evitando así los efectos secundarios, inevitables con los tratamientos actuales. En los orígenes de la Nanotecnología, se llegó incluso a predecir la fabricación de “nanorobots” que se inyectarían en la sangre y atacarían selectivamente las zonas dañadas, incluso protegiendo de ataques exter-

nos y reparando posibles desperfectos. A pesar de que esto sigue siendo ciencia ficción, sí se puede afirmar que hemos avanzado notablemente en el diseño de nanosistemas que incorporan distintas funcionalidades y que 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, está generando una necesidad de encontrar nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos más rápidos, eficaces y específicos, 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 de regenerar órganos y tejidos dañados en el interior del organismo, proporcionando un diagnóstico precoz, una terapia adecuada y un seguimiento efectivo de la evolución del paciente. En el futuro se podrá incluso disponer de tratamientos individualizados a distancia en el propio hogar o lugar de trabajo del paciente.

Nanomedicina

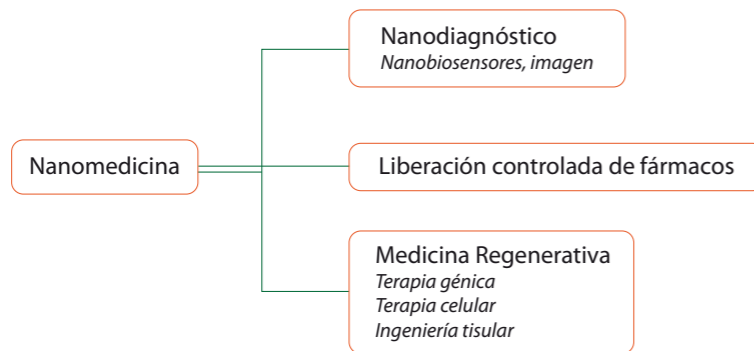
La Nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos (o nanoterapia) y la medicina regenerativa (ver Figura 2). El nanodiagnóstico consiste en el desarrollo de sistemas de análisis y de imagen para la detección de enfermedades en los estadios más tempranos 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 la reparación o sustitución de tejidos y órganos dañados usando herramientas nanotecnológicas.

Nanodiagnóstico

El objetivo general del *nanodiagnóstico* es la identificación de enfermedades en sus estadios ini-



» Figura 1. Las medidas de la Nanotecnología



» Figura 2. Áreas de investigación en Nanomedicina

ciales mediante la utilización de nanodispositivos. Una identificación temprana permitiría una rápida capacidad de respuesta y la inmediata aplicación del tratamiento específico, ofreciendo así mayores posibilidades de recuperación al paciente. Estos métodos de diagnóstico se pueden utilizar *in vivo* o *in vitro*.

El diagnóstico *in vivo* implica que los nanodispositivos puedan penetrar en el cuerpo humano para identificar y cuantificar la presencia de un determinado patógeno o de células cancerígenas, por ejemplo. Pero estas técnicas conllevan problemas de biocompatibilidad además de requerir un diseño sofisticado para asegurar su funcionamiento y para minimizar los posibles efectos secundarios. Por su parte, el diagnóstico *in vitro* ofrece una mayor flexibilidad, ya que se puede aplicar a pequeñas muestras de fluidos corporales o de tejidos, a partir de los cuales se obtiene una detección específica (de patógenos o defectos genéticos, por ejemplo) 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*.

Nanodiagnóstico con nanopartículas

Uno de los sistemas de detección más desarrollados hasta la fecha se basa en el uso de nanopartículas (semiconductoras, metálicas o magnéticas)

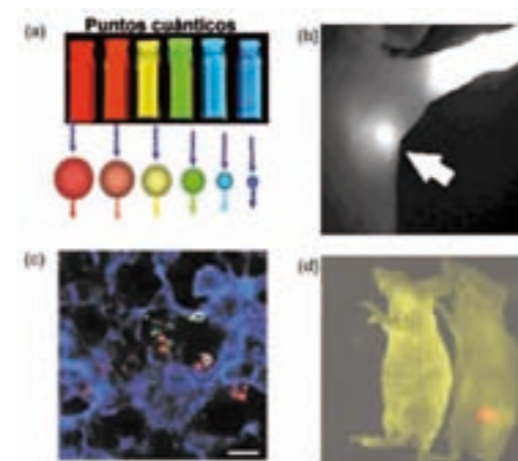
tales como puntos cuánticos que se emplean como marcaje celular o para la identificación de tumores o zonas enfermas. Estas nanopartículas tienen un tamaño de pocos nanómetros (1-10 nm) y dado su carácter cuántico emiten luz en diferentes longitudes de onda (con distintos colores) dependiendo de su tamaño, por lo que son extremadamente útiles como marcadores biológicos. Los puntos cuánticos más utilizados son los de CdSe y CdTe, ya que se pueden producir en grandes cantidades mediante procesos químicos, con un excelente control de su tamaño.

Pero las nanopartículas no funcionan por sí mismas, es preciso indicarles cómo localizar el tumor y para ello hay que recubrir su superficie con moléculas biológicas (bioreceptores, tales como anticuerpos monoclonales) con afinidad hacia un compuesto específico de la célula cancerosa. Además, para que lleguen a su destino (el órgano afectado) evitando su captación por los macrófagos es necesario recubrir la superficie de las nanopartículas con materiales que actúen como una capa de invisibilidad, por ejemplo, con polímeros como el polietilenglicol. Cuando los puntos cuánticos así preparados se acercan a una muestra que contiene las células cancerosas a las que van dirigidos, se produce una reacción específica de reconocimiento biomolecular (ver Figura 3), de forma que se acumularán allí, permitiendo la detección mediante una iluminación externa con luz ultravioleta y observando su emisión de fluorescencia característica. Existen ya múltiples demostraciones de la utilidad de los puntos cuánticos para la localización de tumores en las

primeras etapas de su desarrollo, lo cual significa que se podría proceder a su extirpación inmediata. Hasta ahora, los experimentos *in vivo* se han realizado con animales, pero se prevé que, una vez superados los controles de las agencias de salud, se pueda pasar próximamente a realizar estos ensayos en seres humanos.

Terapia basada en nanopartículas

Además de elementos de reconocimiento y diagnóstico, las nanopartículas pueden usarse también como agentes terapéuticos. Una vez que las nanopartículas se unen a tejidos 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). 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 quimio o radioterapia. Estos experimentos ya han demostrado su utilidad en pacientes humanos.



» Fig. 3. (a) Puntos cuánticos y emisión de color según su tamaño (b) Localización de ganglio centinela con puntos cuánticos (c) Imagen de un tejido de pulmón de ratón con células cancerosas marcadas con nanopartículas y (d) Localización *in vivo* de un tumor de próstata mediante puntos cuánticos (comparación entre un ratón enfermo y uno sano).

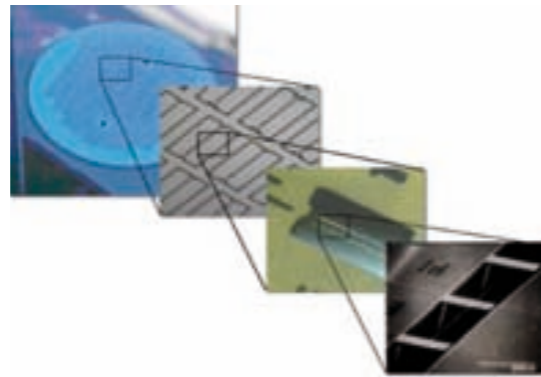
Nanodiagnóstico con biosensores

Dentro del nanodiagnóstico los principales dispositivos 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 (proteínas, ADN, células...) 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. El término "nanobiosensor" designa a aquellos biosensores cuyas propiedades vienen moduladas por la escala nanotecnológica con la que están fabricados. Es de esperar que los nanobiosensores tengan una sensibilidad mucho mayor que la de los dispositivos convencionales. 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, los basados en nanopartículas, los nanobiosensores basados en nanotubos de carbono o los biosensores nanomecánicos, que han surgido como reemplazo de los biochips de ADN, entre los más importantes.

Los biosensores nanofotónicos ya 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 del dispositivo óptico mediante múltiples reflexiones internas. Con estos sensores es posible evaluar directamente concentraciones de proteínas a nivel picomolar o variaciones de una única base en el ADN en tan sólo unos minutos, necesitando volúmenes de muestra del orden de los microlitros y, en algunas ocasiones, las muestras a analizar (orina, suero) no necesitan ni tan siquiera un pretratamiento previo.

Los biosensores nanomecánicos emplean como sistema de medida la deflexión nanométrica de

una micropalanca al interactuar con la sustancia a analizar. La Figura 4 muestra las imágenes de algunos de estos sensores desarrollados en el grupo de investigación del autor. Las micropalancas tienen un área sensora muy pequeña (del orden de $1000 \mu\text{m}^2$) lo cual permite el análisis de cantidades inferiores al femtomol. Además se fabrican con tecnología microelectrónica que permite la fabricación de matrices de decenas, incluso miles, de micropalancas para la detección simultánea de múltiples sustancias.



» Fig 4. Biosensores nanomecánicos empleados en Nanodiagnóstico. Para cada hebra de ADN o mutación puntual en la cadena de ADN que se quiera analizar, su complementaria se inmoviliza sobre una micropalanca. Cuando tiene lugar la hibridación se produce un movimiento de la palanca que es detectado en tiempo real mediante técnicas ópticas.

Desarrollos como los nanosensores fotónicos o los nanomecánicos, fabricados a miles gracias a la tecnología microelectrónica, abre 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 evaluar en tiempos muy cortos gran cantidad de información genética, lo que permitirá elaborar vacunas, identificar mutaciones indicativas de enfermedades, identificar nuevos fármacos, etc.

Un dispositivo con diversos nanosensores podría ofrecer un diagnóstico completo a partir de una gota de sangre mediante la identificación (de otra manera imperceptible) de cambios moleculares. Cuando se comience a reemplazar los caros y lentos análisis de laboratorio por estos análisis de microchips más baratos, rápidos y cómodos, el previsible impacto en organizaciones sanitarias y sus pacientes será muy importante. La inclusión de los nanodispositivos en el interior del cuerpo humano 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.

Nanoterapia por liberación localizada de fármacos

Otra solución que ofrece la Nanomedicina es 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, por ejemplo) 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 han propuesto una gran variedad de nanoestructuras, como pueden ser nanopartículas, nanocápsulas, dendrímeros, liposomas, micelas, nanotubos, conjugados poliméricos, microgeles, etc.

Nanomedicina regenerativa

La nanomedicina regenerativa se ocupa de la reparación o sustitución de tejidos y órganos dañados mediante la aplicación de métodos procedentes de la terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias biorregenerativas y la ingeniería de tejidos, estimulando los propios mecanismos reparadores del

cuerpo humano. Es en la ingeniería de tejidos donde la Nanotecnología puede jugar un papel muy importante. La idea es diseñar estructuras adecuadas para favorecer el crecimiento de tejidos en las zonas dañadas, dirigiendo la proliferación y diferenciación celular, así como la producción y organización de la matriz extracelular. 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, nanopartículas como hidroxiapatita o zirconia, nanofibras de polímeros biodegradables, nanocomposites, etc. También se pueden utilizar superficies estructuradas en la escala nanométrica, que pueden actuar como incubadoras de líneas celulares, favoreciendo el proceso de diferenciación celular.

Conclusiones

La Nanotecnología es una disciplina que ha mostrado grandes avances durante las últimas décadas, con numerosos productos nanotecnológicos que ya han llegado al mercado. 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 artículo son solamente ejemplos seleccionados de la enorme 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 nuestra sociedad.

En el futuro, estos sistemas se integrarán en microchips implantables que permitan la administración programada de fármacos con un tratamiento personalizado, y que al mismo tiempo podrán medir los parámetros vitales del paciente y transmitir información directamente al personal médico, para tener controlado al paciente mientras éste hace su vida normal. Ya se han desarrollado 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

ha pasado ya 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 mayor cantidad de investigación y desarrollo, no cabe duda de que la Nanomedicina 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).

Bibliografía

- Visión Estratégica de la Nanomedicina en España. Informe de la Plataforma Española de Nanomedicina. www.nanomedspain.net
- www.ciber-bbn.es
- www.cin2.eu/biosensores
- 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)
- González, J. M., López, M. y Ruiz, G.; Informe de Vigilancia Tecnológica en Nanomedicina. Círculo de Innovación en Biotecnología, Comunidad de Madrid, 2007.
- NIH Roadmap: Nanomedicine (2004), NIH, USA. <http://nihroadmap.nih.gov>
- European Technology Platform on NanoMedicine: Nanotechnology for Health. Strategic Research Agenda for NanoMedicine (2006)
- Ferrarí, M.; "Cancer Nanotechnology: opportunities and challenges". *Nature Reviews Cancer* 5, 161 (2005)
- Kubik, T., Bogunia-Kibik, K., Sugisaka, M.; "Nanotechnology on duty in medical applications". *Current Pharmaceutical Biotechnology* 6, 17 (2005)
- Vasir, J.K., Reddy, M.K., Labhasetwar V.D.; "Nanosystems in drug targeting: Opportunities and challenges". *Current Nanoscience* 1, 45 (2005)
- <http://www.magforce.de/>
- Kewal, K.J.; "Nanotechnology in clinical laboratory diagnosis". *Clinica Chimica Acta* 358, 37 (2005)
- Fortina, P., Kricka, L.J., Surrey, S. and Grodzinski, P.; "Nanobiotechnology: the promise and reality of new approaches to molecular recognition". *Trends in Biotechnology* 23, 168 (2006).
- Anker, J.N., Paige Hall, W., Lyandres, O., Shah, N.C., Zhao, J., Van Duyne, R.P.; "Biosensing with plasmonic nanosensors". *Nature Materials* 7, 442 (2008).
- Rosi, N.L., Giljohann, D.A., Thaxton, C.S., Lyttton-Jean, A.K.R., Han, M.S., Mirkin, C.A.; "Oligonucleotide-Modified Gold Nanoparticles for Intracellular Gene Regulation". *Science* 312, 1027 (2006).