

NANOTECNOLOGÍA AL SERVICIO DE LA MEDICINA

Autora: Elena Pérez Izquierdo

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una de las causas que mayor número de muertes provoca en la sociedad occidental es el cáncer y las predicciones indican que este número irá en aumento en los próximos años. De forma alarmante, los datos de la Organización Mundial de la Salud alertan que, a pesar de que hoy en día tenemos cerca de 7 millones de casos de cáncer en el mundo cada año, para el año 2030 habrá más de 22,2 millones, lo que supone un incremento de 75%, debido principalmente a los cambios en los estilos de vida¹.

A pesar de los avances conseguidos en las últimas décadas en torno a las causas microambientales y las bases moleculares y celulares que rigen el cáncer, aún se desconoce gran parte de las diferencias existentes entre una célula normal y una célula cancerosa, lo que impide el control y la eliminación de la enfermedad en la mayoría de los casos².

El tratamiento de todo tipo de enfermedades, entre las que se incluye el cáncer, requiere distintos tipos de medicamentos administrados normalmente por vía oral e intravenosa. Sin embargo, dicha administración presenta una serie de inconvenientes derivados del escaso control que se ejerce sobre los niveles del fármaco administrado³, como se puede observar en la figura 1. En primer lugar, el principio activo resulta ineficiente por su corta vida en sangre, lo que requiere administraciones continuadas del mismo, con la molestia que esto supone para el paciente. En segundo lugar, esta administración conlleva una serie de efectos secundarios debidos a la baja especificidad de acción del fármaco, produciendo daños en tejidos y células sanas⁴.

Frente a esta situación, resulta imprescindible la búsqueda de una nueva generación de terapias que resulten más efectivas en la lucha contra el cáncer. En este sentido, los avances conseguidos en los últimos años en torno a la nanotecnología suponen una nueva concepción en la detección, análisis, diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad^{2,5}.



Figura 1: Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada³.

Se entiende por nanotecnología, la obtención y el uso de materiales de tamaño nanométrico (1-100 nm), creando sistemas muy variados ⁶: micelas poliméricas, dendrímeros, liposomas, nanopartículas, nanogeles y nanotubos, como se muestra en la figura 2. Estos nanosistemas exhiben unas propiedades físicas y mecánicas especiales que las hacen potencialmente útiles en una gran variedad de aplicaciones, debido principalmente a su pequeño tamaño. Además, la gran variedad de métodos de obtención de estos nanosistemas permite modular las características de los mismos en función de las necesidades y aplicaciones posteriores ^{7,8}.

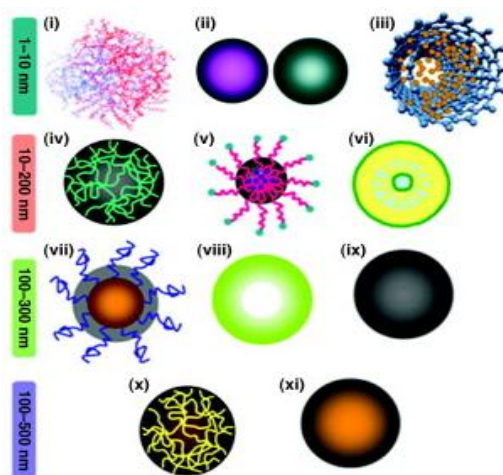


Figura 2: Distintos tipos de sistemas poliméricos utilizados en nanotecnología.

El objetivo de este artículo es dar una visión general de la aplicación de la nanotecnología en el campo de la medicina en general, y la oncología en particular, pues supone una alternativa bastante atractiva respecto a los tratamientos convencionales.

APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA

Actualmente, la aplicación de la nanotecnología supone un gran avance y beneficio para la sociedad en distintos aspectos y ámbitos científicos. En el terreno de las fuentes de energía, permite obtener celdas solares económicas y baterías de gran rendimiento. Respecto al campo de la electrónica, la nanotecnología ha demostrado una elevada capacidad de almacenamiento de datos y, si nos fijamos en el ámbito de la alimentación y agricultura, los beneficios de esta tecnología se pueden resumir en la capacidad de liberar nutrientes de forma *inteligente*, evitando el uso indiscriminado de conservantes en los alimentos ⁹.

Sin embargo, dos de las líneas de investigación más prometedoras hoy en día se asocian a la salud y la medicina. En este sentido, la nanomedicina ofrece un importante avance en el campo farmacéutico, imagen, detección y diagnóstico de enfermedades, tratamiento del cáncer, implantes y regeneración tisular, entre otras ⁹.

Respecto al tratamiento de enfermedades, la aplicación de nanosistemas capaces de liberar el fármaco de forma controlada podría desplazar completamente las terapias convencionales, evitando así la distribución inespecífica del fármaco y los efectos secundarios derivados de estas terapias ⁶.

Nanomedicina en el tratamiento del cáncer

Uno de los principales problemas actuales en los tratamientos del cáncer (quimioterapia, radioterapia) es la naturaleza hidrófoba de los fármacos anticancerígenos (antineoplásicos). Esta característica impide la correcta circulación de estos compuestos por la sangre, lo que disminuye considerablemente su biodisponibilidad y obliga a aumentar el número de dosis que el paciente debe recibir. Además, estos fármacos no son específicos, es decir, su mecanismo de acción es

incapaz de discriminar las diferencias que existen entre las células normales sanas y las células cancerosas, provocando en muchos casos daños irreversibles en tejidos y órganos sanos.

Una posible solución a este problema es el diseño de sistemas capaces de incorporar el fármaco en su interior con el objetivo de aumentar el tiempo de circulación en sangre y protegerlo de la degradación enzimática. En la figura 3 se muestra un esquema del interior de estos sistemas de tamaño nanométrico.

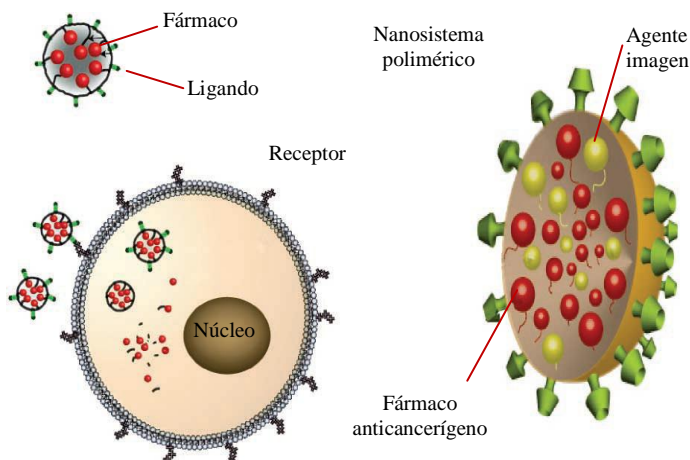


Figura 3: Ejemplo de estructura interna de un tipo de nanosistema funcionalizado (nanopartícula) ⁴.

El pequeño tamaño de estos nanosistemas permite atravesar fácilmente las membranas celulares y acceder al microambiente tumoral sin barreras físicas que lo impidan ⁶.

Por otro lado, la fisiología propia del tumor favorece esta captura mediante un efecto conocido como *Enhance Permeation Retention* (EPR, aumento de penetración y retención), que puede ser utilizada para vehicular los sistemas de forma pasiva. Este proceso se produce porque los vasos sanguíneos que rodean las células tumorales se encuentran muy desorganizados, dejando huecos entre las células adyacentes que pueden ser utilizados por los sistemas de tamaño nanométrico para alcanzar la diana de acción (figura 4). Además, el rápido crecimiento del tumor crea un drenaje linfático pobre y los nanosistemas quedan atrapados en el microambiente tumoral ¹⁰.

Paralelamente existe la posibilidad de vehicular los nanosistemas por funcionalización (vehiculización activa). Ésta consiste en la posibilidad de incorporar gran variedad de sustancias (ligandos) a la superficie de las partículas con el objetivo de que se unan de forma específica a la diana de acción (receptor), lo que limita, en cierto modo, su unión a sitios inespecíficos y focaliza el mecanismo de acción del nanosistema. Este tipo de vehiculización resulta tremendamente útil en el cáncer, ya que se ha visto que las células tumorales muestran una sobreexpresión de receptores en su superficie que las diferencia de las células normales sanas (figura 4).

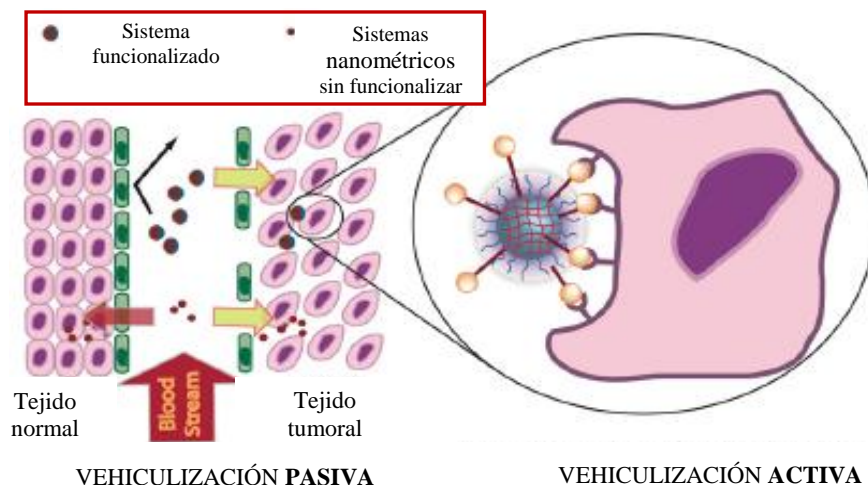


Figura 4: Tipos de vehiculización de los sistemas a la diana de acción ¹⁰.

Nanohidrogeles inteligentes

Desde un punto de vista de los materiales utilizados, la tendencia actual es obtener *sistemas inteligentes* cargados con el principio activo del medicamento, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo y a la velocidad deseada. Para lograrlo, en los últimos años se ha generalizado el uso de polímeros (naturales y/o artificiales) en el diseño de los nanosistemas debido a la gran versatilidad que presentan. Entre los múltiples dispositivos que se pueden obtener, el uso de los nanohidrogeles supone una alternativa prometedora.

Un hidrogel es una red tridimensional formada por cadenas poliméricas entrecruzadas que permiten el hinchamiento del sistema en medio acuoso y tienen propiedades biocompatibles, es decir, no producen daño a las células. En particular, los hidrogeles llamados *inteligentes* son aquellos que pueden responder (hincharse o colapsarse) a diferentes estímulos físicos, químicos y eléctricos del medio al incorporar en su red tridimensional polímeros sensibles a dichas señales (figura 5), como por ejemplo: polímeros sensibles a condiciones químicas de pH (acidez/basicidad del medio) o a la presencia de un disolvente; polímeros que responden a la temperatura, a un campo magnético, al ultrasonido o fotoirradiación; o polímeros sensibles a estímulos eléctricos. En la mayor parte de los casos este mecanismo de hinchamiento/colapso de los hidrogeles es reversible, volviendo a su estado original cuando cesa el estímulo del medio y es producido por repulsiones electrostáticas entre los grupos funcionales de los polímeros que lo componen³.

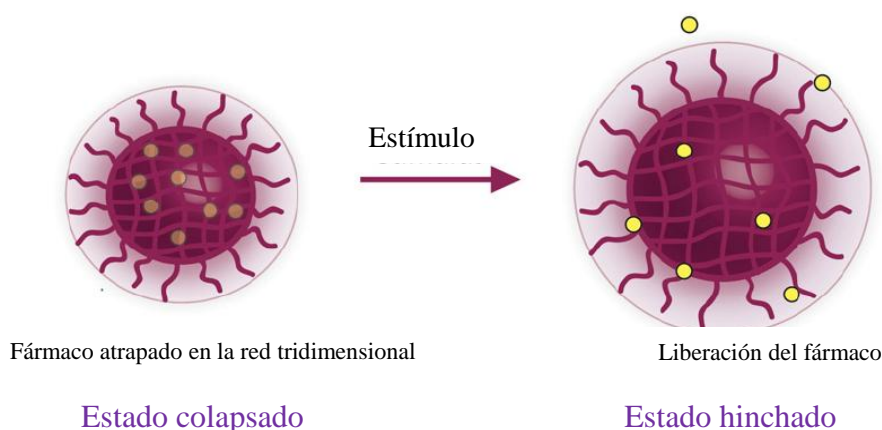


Figura 5: Respuesta de hinchamiento ante la presencia de un estímulo¹⁰.

Los hidrogeles tienen numerosas aplicaciones en el campo de la biomedicina, ya que sus características pueden modularse en función de su composición y método de preparación.

Como se ha explicado anteriormente, la respuesta a un estímulo se puede utilizar en medicina para liberar compuestos incluidos en la red polimérica en un sitio específico. La figura 6 muestra las diferencias de pH existentes en el cuerpo humano, a nivel orgánico, extracelular e intracelular, que justifica el uso de estos sensores en aplicaciones muy diversas¹¹.

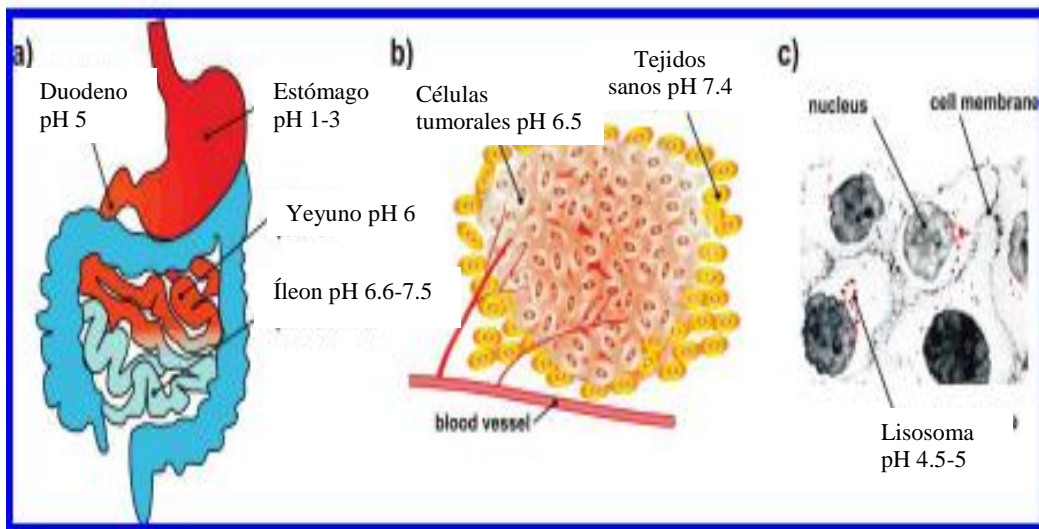


Figura 6: Distribución de los valores de pH a) a nivel orgánico, b) a nivel extracelular y c) a nivel intracelular¹¹.

En el caso concreto del cáncer, se ha visto que las células cancerosas presentan un pH más ácido (pH 6.5) que el que muestran los tejidos y células normales circundantes (pH 7.4)¹². Esta circunstancia es interesante desde un punto de vista farmacéutico porque permite liberar el fármaco contenido en el hidrogel exclusivamente en el lugar que interesa. Para ello, es necesario diseñar nanohidrogeles capaces de hincharse y liberar el fármaco al pH ácido imperante en los alrededores del tumor (figura 7).

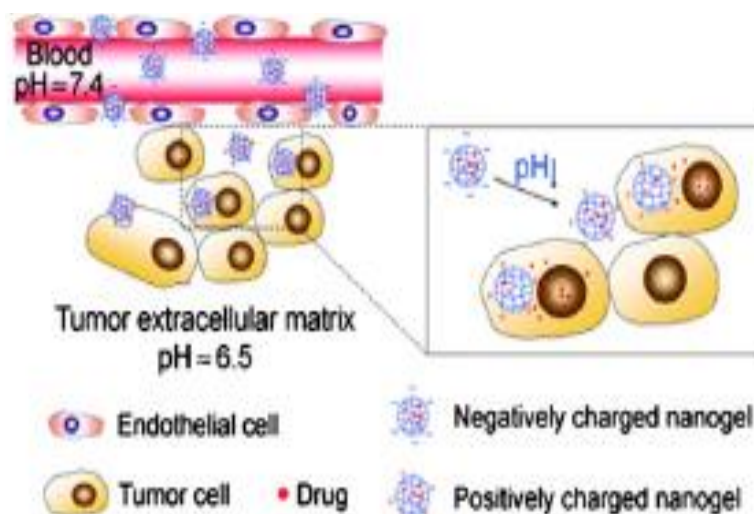


Figura 7: Mecanismo de liberación del fármaco incluido en los hidrogeles en las inmediaciones de las células cancerosas como respuesta a la diferencia de pH del medio. El hinchamiento se debe a repulsiones electrostáticas (nanogel cargado positivamente)¹².

Respecto a los sistemas capaces de responder a cambios de temperatura del medio, su aplicación depende del parámetro LCST (*lower critical solution temperature* o temperatura mínima crítica de la solución) que determina el estado del hidrogel. De esta forma, cuando la temperatura del medio es superior a dicho factor, el hidrogel se

hincha y libera su contenido (figura 8). Un ejemplo de aplicación médica de este comportamiento polimérico es el tratamiento de la hipertermia ¹².

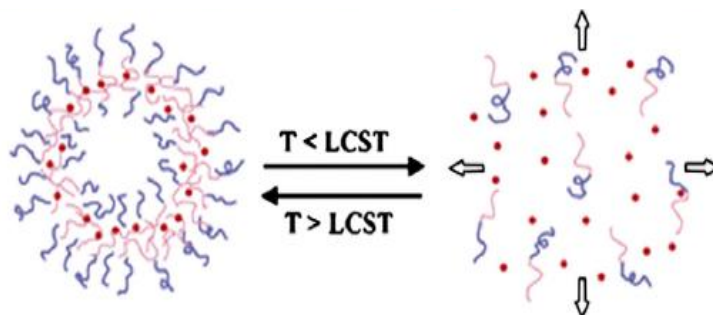


Figura 8: Mecanismo de liberación del fármaco incluido en los hidrogeles en función de cambios de la temperatura del medio ¹².

CONCLUSIONES

La industria en torno a la nanotecnología ha supuesto un crecimiento incuestionable en los últimos años. Datos actuales demuestran que en el campo de la nanomedicina, existen más de 247 productos aprobados o en varios estadios clínicos previos a su comercialización. Respecto a su uso, los productos comercializados exhiben una gran variedad de aplicaciones (regeneración tisular, implantes dentales, tratamiento de tumores, hipertermia, etc.) y en el caso concreto de los hidrogeles, se puede intuir un repunte eminente de su uso, pues hoy en día sólo aparece un producto comercializado con estas características tan prometedoras ⁹.

Teniendo en cuenta la industria alimentaria, el área de nanomateriales también es considerado hoy en día uno de los sectores de mayor potencialidad para aplicaciones industriales. Estos materiales presentan diferentes niveles de permeabilidad al vapor de agua y gases, factor imprescindible para controlar la conservación de fruta y verdura fresca. La nanotecnología permite además obtener materiales poliméricos con mayor resistencia a la luz, a propiedades mecánicas y térmicas. Lo mismo ocurre con las propiedades de los nuevos recipientes *inteligentes*, que permiten detectar cambios de temperatura, luz y pH provocados por la descomposición de los alimentos ó la contaminación biológica, entre otros, y emitir así una respuesta (cambios de color del recipiente, liberar conservantes, etc) ¹³.

Los *materiales inteligentes (smart materials)* se presentan como una alternativa prometedora en muchos campos de la nanotecnología. Sin embargo, no se debe confundir el uso del adjetivo *inteligente* en estos sistemas con la capacidad de entender o comprender que recoge la RAE¹⁴. Dichos materiales tienen la peculiaridad de responder a estímulos concretos y su gran versatilidad permite dotarles de la capacidad de resolver algunos de los problemas de la comunidad científica, y en concreto, de la medicina.

Respecto a las perspectivas futuras, el ámbito de la nanotecnología es tremendamente amplio y el desarrollo de nuevas y novedosas aplicaciones ampliará el abanico de posibilidades de este campo, que se encuentra actualmente en expansión.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2012/06/120601_cancer_predicciones_2030_m en.shtml
2. Kawasaki, E. y Player, A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 1 (2005) 101–109.
3. Arredondo, A. y Londoño, M. Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica* (2009).
4. Sinha, R.; Kim, G.; Nie, S. y Shin, D. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(8).
5. Moon, D. Nanotechnology: A novel Approach to Drug Delivery in Cancer Therapeutics. *AACR Annual Meeting* (2007).
6. Cho, K.; Wang, X.; Nie, S.; Chen, Z. y Shin, D. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. *Clin Cancer Res* 1313 (2008) 14(5).
7. Mora-Huertas, C.; Fessi, H. y Elaissari, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 385 (2010) 113–142.
8. Prasad, J. y Geckeler, K. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Progress in Polymer Science* 36 (2011) 887–913.
9. Etheridge, M.; Campbell, S.; Erdman, A.; Haynes, C.; Wolf, S. y McCullough, J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 9 (2013) 1–14.
10. Chacko, R.; Ventura, J.; Zhuang, J y Thayumanavan. Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 836–851.
11. Gao, W.; Chan, J. y Farokhzad, O. pH-Responsive Nanoparticles for Drug Delivery. *Molecular Pharmaceutics* 7 (6) (2010) 1913–1920.
12. Fleige, E.; Quadir, M. y Haag, R. Stimuli responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: Concepts and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 866-884.
13. Pinzón, M. Tesis: Nanotecnología en los alimentos. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Facultad de ciencias básicas, tecnología e ingeniería. 2010.
14. <http://www.rae.es/rae.html> [Consultado: Enero 2013]