

Nanomateriales:

- Riesgos para la salud en potenciales aplicaciones
- Estrategias para su evaluación y manejo
- Interacciones con:
 - sistema inmune
 - barrera hematoencefálica
 - membrana celular
- Contra microorganismos resistentes a los antibióticos



REVISTA INTERDISCIPLINARIA EN

Nanociencias y Nanotecnología

Vol. 11, No. 20, enero–junio 2018

www.mundonano.unam.mx

DIRECTORIO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Enrique Graue Wiechers
Rector

Leonardo Lomelí Vanegas
Secretario General

William Henry Lee Alardín
Coordinador de la Investigación Científica

Domingo Alberto Vital Díaz
Coordinador de Humanidades

Juan Manuel Romero Ortega
Coordinador de Innovación y Desarrollo

Rodolfo Zanella Specia
Director ICAT

Guadalupe Valencia García
Directora CEIICH

Fernando Rojas Íñiguez
Director CNyN

Mundo Nano • <http://www.mundonano.unam.mx>

Editor en jefe

Rodolfo Zanella Specia • <https://orcid.org/0000-0002-2118-5898> • rodolfo.zanella@ccadet.unam.mx

Editores

Gian Carlo Delgado Ramos • <https://orcid.org/0000-0001-6851-9309> • giandelgado@unam.mx

Leonardo Morales de la Garza • <https://orcid.org/0000-0002-6402-5456> • leonardo@cnyun.unam.mx

Editor asociado

Mario Rogelio López Torres • mrlt@unam.mx

COMITÉ CIENTÍFICO

Miguel José Yacamán

<https://orcid.org/0000-0001-5124-7116>

• miguelyacamán@utsa.edu

Universidad de Texas en Austin, Estados Unidos

Elena Álvarez-Buyllá

<https://orcid.org/0000-0002-7938-6473>

• eabuylla@gmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Sergio Ulloa

<https://orcid.org/0000-0002-3091-4984>

• ulloa@ohio.edu

Universidad de Ohio, Estados Unidos

Noboru Takeuchi Tan

• takeuchi@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Sergio Fuentes Moyado

• fuentes@cnyun.unam.mx

<https://orcid.org/0000-0002-9843-408X>

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Emmanuel Haro Poniatowski

• haro@xanum.uam.mx

Universidad Autónoma Metropolitana,

México

José Saniger Blesa

<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>

• jose.saniger@ccadet.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Pedro Serena Domingo

Consejo Superior de Investigaciones

Científicas, España

Luis Mochán Backal

<https://orcid.org/0000-0003-0418-5375>

• mochan@em.fis.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Fern Wickson

<https://orcid.org/0000-0002-2841-4155>

GenK Center for Biosafety, Noruega

Isaac Hernández Calderón

<https://orcid.org/0000-0002-7606-4807>

• Isaac.Hernandez@fis.investav.mx

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, México

Roger Strand

<https://orcid.org/0000-0001-6159-1586>

• roger.strand@svt.uib.no

Universidad de Bergen, Noruega

Simone Arnaldi

• simonearnaldi@gmail.com

Universidad de Padova, Italia

Jlpa Tagüeña Parga

• jtp@ier.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Eugenio R. Méndez Méndez

<https://orcid.org/0000-0002-7042-8622>

• emendez@cicese.mx

Centro de Investigación Científica y de

Educación Superior de Ensenada, México

Jesús González Hernández

• jesus.gonzalez@cidesi.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-6906-5465>

Centro de Ingeniería y Desarrollo Industrial, México

COMITÉ EDITORIAL

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Joaquín Tutor Sánchez

Universidad Pontificia Comillas, España

Gabriela Díaz Guerrero

<https://orcid.org/0000-0003-2160-2732>

• diaz@fisica.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Roberto Escudero Derat

• escu@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

José Antonio Amozurrutia

• amoz@labcomplex.net

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Ricardo Mansilla Corona

• mansy@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Sergio Alcocer Martínez de Castro

• SAlcocerM@iingen.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Norma Blazquez Graf

• blazquez@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Paulo Martins

• marpaulo@ipt.br

Instituto de Pesquisas Tecnológicas do

Estado de São Paulo, Brasil

Aquiles Negrete Yankelevich

• aqny@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Isauro Uribe Pineda • isauribe@unam.mx

Editor técnico

Concepción Aldita Casale Núñez

Cuidado de la edición

Fernando Rojas Íñiguez

• frojas@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Ruben Lazos Martínez

• rlazos@cenam.mx

Centro Nacional de Metrología, México

Oscar Edel Contreras López

• edel@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Louis Lemkow

• Louis.Lemkow@uab.es

Universidad Autónoma de Barcelona,

España

Sofía Liberman Shkolnikoff

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Rodolfo Omar Arellano Aguilar

<https://orcid.org/0000-0001-9519-6533>

• omararellano@ciencias.unam.mx



Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología, Vol. 11, Núm. 20, enero-junio 2018, es una publicación semestral editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México, a través del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, el Centro de Nanociencias y Nanotecnología y el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Torre II de Humanidades 5º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México, <http://www.mundonano.unam.mx>, mundonano@unam.mx. Editores responsables: Gian Carlo Delgado Ramos y Mario Rogelio López Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2015-062512122500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN impreso 2007-5979, ISSN electrónico 2448-5691. Responsable de la última actualización de este número: Isauro Uribe Pineda, Torre II de Humanidades 5º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Fecha de la última actualización: 25 de junio de 2018.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores.
Mundo Nano. Revista interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología se distribuye bajo los principios del Acceso Abierto no comercial, para más información al respecto véase la sección *Política de acceso abierto*.



Atribución-NoComercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 11, Núm. 20, enero-junio 2018 / doi: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20>

5 PRESENTACIÓN / PRESENTATION

Yanis Toledano Magaña, Rafael Vázquez Duhalt, Laura Acosta Torres

Editores invitados

ARTÍCULOS / ARTICLES

Nanotoxicología / Nanotoxicology

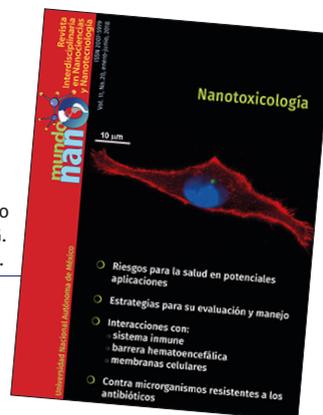
- 7 **Nanotoxicidad, retos y oportunidades**
Nanotoxicity: Challenges and opportunities
Gabriela Medina-Pérez, Fabián Fernández-Luqueño
- 17 **¿Los nanomateriales pueden causar nanotoxicidad?**
Can nanomaterials cause neurotoxicity?
Natalie Jiménez-Barrios, Yolanda I. Chirino
- 27 **Perfil fisiológico de los nanomateriales**
Physiological profile of nanomaterials
Carmen González, Gabriela Navarro-Tovar, Manuel Alejandro Ramírez Lee
- 43 **Membrana celular y la inespecificidad de las nanopartículas. ¿Hasta dónde puede llegar un nanomaterial dentro de la célula?**
Cell membrane and the nonspecificity of nanoparticles. How far can a nanomaterial go into the cell?
Rodríguez-Hernández A. G., Aguilar Guzmán J. C., Vázquez-Duhalt R.
- 53 **Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?**
Molecular patterns associated with pathogens: Heroes or villains in nanomedicine?
Luz María López Marín, Carlos Manuel Valdermar Aguilar
- 65 **Toxicidad de los nanomateriales de interés biomédico en los sistemas biológicos**
Toxicity of nanomaterials of biomedical interest in biological systems
Roberto Vázquez-Muñoz, Alejandro Huerta-Saquero
- 77 **POLÍTICA EDITORIAL**

Diseño de portada: Angeles Alegre Schettino

Imagen: Rodríguez-Hernández A. G.

(Véase figura 1, pág. 47).

Correspondencia: *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología.* Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Torre II de Humanidades 5º piso, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.
Correo-e: mundonano@unam.mx



Presentación

Presentation

Yanis Toledano Magaña,* Rafael Vázquez Duhalt,* Laura Acosta Torres**
Editores invitados

El desarrollo de nanopartículas y nanoestructuras ha permitido generar y mejorar nuevos productos para diferentes tipos de industria, por ejemplo: la farmacéutica, las ingenierías, la electrónica y la computación. Para ello, ha sido necesario desarrollar métodos de análisis específicos para determinar: el tamaño de la partícula, su morfología/estructura, el área superficial, su estructura cristalográfica, entre otras características.

Si bien la nanotecnología está mejorando el diseño de nuevos y mejores materiales, también es cierto que el uso de nanomateriales ha generado una sincera preocupación entre diversos sectores sociales sobre su potencial toxicidad. Por esta razón, se ha planteado la necesidad de investigar los posibles efectos adversos que pudieran presentarse en humanos, animales y el medio ambiente.

Para atender esta necesidad surge la nanotoxicología, una nueva disciplina que plantea evaluar la toxicidad de los nanomateriales al tomar en cuenta sus propiedades particulares, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas han planteado un reto en la determinación de su toxicidad. En diferentes estudios se han mencionado las posibles causas por las que las nanopartículas pueden tener efectos nanotóxicos, entre las que destacan: poseer un tamaño fuera de rango de inocuidad para cada especie, una concentración elevada, diferente morfología (cubos, tubos, esferas, prismas), o efectos no deseados derivados de la construcción final, por caso, recubrimientos, películas o alambres.

Por la relevancia de este tema, *Mundo Nano* dedica este año a publicar trabajos originales de nanotoxicología. Este número, correspondiente al primer semestre de 2018, incluye aspectos tales como:

- La necesidad de evaluar los riesgos a la salud por el uso de nanomateriales tomando en cuenta sus potenciales aplicaciones.
- El efecto neurotóxico que podría observarse si las nanopartículas traspasan la barrera hematoencefálica.
- Cómo las propiedades de los nanomateriales influyen en los mecanismos de interacción con las membranas celulares.
- La activación del sistema inmune innato por nanopartículas.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ensenada, Baja California, México.

Ahora para correspondencia: (yanistoledano@cnyn.unam.mx).

** Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Guanajuato, México.

- Los esfuerzos que se han realizado para desarrollar estrategias para la evaluación y manejo de nanomateriales.
- La efectividad que pueden tener las nanopartículas y los nanocompuestos contra microorganismos resistentes a los antibióticos convencionales.

Breve semblanza de los editores invitados

Yanis Toledano Magaña

Química por la Facultad de Química de la UNAM (2010), obtuvo el grado de doctora en ciencias con mención honorífica por la División de Estudios de Posgrado del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. En 2015, realizó una estancia posdoctoral en la Facultad de Química de la UNAM. Es catedrática CONACYT en el Centro de Nanociencias y Nanotecnología de la UNAM desde agosto de 2016 a la fecha, y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Participa de manera activa en la licenciatura en nanotecnología del Centro de Nanociencias y Nanotecnología, donde imparte cursos de sistemas biológicos y bioquímica. Sus líneas de investigación están relacionadas con la toxicidad y el uso de nanopartículas y compuestos de coordinación para el tratamiento de cáncer y enfermedades parasitarias. Colabora con grupos de investigación del Hospital General de México, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto de Química UNAM, INMEGEN y UAEM.

Rafael Vázquez Duhalt

Realizó estudios de ingeniería química industrial en el Instituto Politécnico Nacional, estudios de maestría en química analítica del ambiente en la Universidad de Ginebra, en Suiza, y en ecología humana en el Centro Europeo de Ecología Humana. Obtuvo el grado de doctor en ciencias biológicas en la Universidad de Ginebra, en Suiza. Es investigador nacional, nivel III, desde el 2000. Editor-en-jefe de la revista científica internacional *Biocatalysis* (de Gruyter, Alemania) y es miembro de los comités editoriales de: *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* (desde 2006), *Applied Biochemistry and Biotechnology* (desde 2009), *PlosOne* (desde 2013). La empresa editorial Elsevier lo reconoció en el 2011 con el Premio Scopus al científico mexicano más citado en el área de ciencias agropecuarias y biotecnología. En el 2009, fue reconocido por la empresa de información científica Thomson Reuters, con el premio al artículo mexicano más citado en la década 1999-2009, en el área de microbiología.

Laura Susana Acosta Torres

Cirujana dentista por la Facultad de Odontología, UNAM en 2003, es doctora en ciencias con mención honorífica por la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM. En 2009, realizó una estancia posdoctoral en el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM, Campus Juriquilla, Qro. Es profesora de carrera titular A, en la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, desde octubre de 2015, es PRIDE C, y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Sus líneas de investigación están relacionadas con la obtención de nanopartículas para el desarrollo de biomateriales dentales nanoestructurados para la inhibición de microorganismos causantes de infecciones bucales. Responsable de la licenciatura en odontología de la ENES Unidad León, responsable del Área de Investigación en Nanoestructuras y Biomateriales del Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria y Coordinadora del Área de la Salud de la ENES Unidad León.

Nanotoxicidad: retos y oportunidades

Nanotoxicity: Challenges and opportunities

Gabriela Medina-Pérez,* Fabián Fernández-Luqueño**

ABSTRACT: The objective of this article is to document and discuss some aspects of the toxicity of materials of nanometric dimensions in humans, the environment, and the agricultural sector. The results indicate that there are enough scientific articles documenting the toxicity of these materials. However, there are also advantages and potential uses that humans can enjoy in the short time, provided that some relevant considerations are taken that will strengthen the skills of young scientists or technologists. Human resources training and scientific and technological development of nanometric structures should be continued. However, care should be taken in order to not commit historical errors such as those where products were 'scientifically proven' like DDT or asbestos which, some years later, had to be removed from the market for its toxicity, carcinogenicity or its side effects.

KEYWORDS: social welfare, contamination, sustainable development, environment, nanoparticle, patent, public health.

RESUMEN: El objetivo de este artículo es documentar y discutir algunos aspectos sobre la toxicidad de materiales de dimensiones nanométricas en el ser humano, el medio ambiente y el sector agrícola. Los resultados indican la existencia de suficientes artículos científicos que documentan la toxicidad de esos materiales. Sin embargo, también se presenta una serie de ventajas y usos potenciales que en el corto tiempo podrá disfrutar el ser humano, siempre y cuando se tomen algunas consideraciones relevantes que fortalecerán las competencias de los científicos o tecnólogos jóvenes. Continuar con la formación de recursos humanos y el desarrollo científico y tecnológico de estructuras nanométricas es necesario, pero, se debe tener cuidado de no cometer errores históricos como aquellos en los que productos 'evaluados científicamente' como el DDT o el asbesto tuvieron que ser retirados del mercado por sus efectos secundarios, tóxicos o carcinogénicos.

PALABRAS CLAVE: bienestar social, contaminación, desarrollo sustentable, medio ambiente, nanopartícula, patente, salud pública.

Introducción

Durante los últimos años la nanociencia y la nanotecnología han contribuido con conocimiento y desarrollos tecnológicos que muy pocos imaginaron

Recibido: 8 de julio de 2017.

Aceptado: 20 de octubre de 2017.

* Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Zacatenco. Ciudad de México, México.

** Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Saltillo, Programa de Sustentabilidad de los Recursos Naturales y Energía. Coahuila, México.
Autor para correspondencia: (fabian.fernandez@cinvestav.edu.mx).

algunas décadas atrás. Sin embargo, hoy en día prácticamente cualquier dispositivo electrónico tiene al menos un componente de dimensiones nanométricas, mientras que con mayor frecuencia se comercializan materiales de construcción, cosméticos, ropa y empaques que también contienen nanomateriales. Sorprendentemente, también hoy se pueden adquirir productos que deben cumplir con estrictas regulaciones sanitarias, como medicamentos y alimentos, los cuales tienen componentes tecnológicos producto de la nanociencia y la nanotecnología.

En la actualidad, casi 2 mil productos que contienen partículas, materiales o dispositivos de dimensiones nanométricas se están comercializando alrededor del mundo debido a sus novedosas propiedades físicas, químicas o biológicas, lo cual le da al producto terminado propiedades o características muy específicas y apreciadas (León-Silva *et al.*, 2016). Sin embargo, cuando los productos con componentes de dimensiones nano concluyen su vida útil y son desechados inadecuadamente, podrían convertirse en un problema de contaminación ambiental o de salud pública (León-Silva *et al.*, 2016; Valerio-Rodríguez *et al.*, 2016). Así, se estima que más de 110 mil toneladas de materiales de dimensiones nano podrían ser eventualmente liberadas al suelo, agua o aire y más de 260 mil toneladas podrían ser dispuestas en rellenos sanitarios, aun cuando no se cuenta con tecnologías apropiadas para su disposición final (Keller *et al.*, 2013).

Al día de hoy, la población mundial es de más de 7,600 millones de seres humanos y se estima que para el año 2050 se alcanzarán los 9,800 millones. Lo anterior representa una creciente demanda de agua, energía y alimentos, y una presión sobre los científicos, tecnólogos, sociólogos y economistas para proveer suficientes servicios y bienes de calidad, a precios asequibles. Además, los científicos, tecnólogos y tomadores de decisiones deben hacer frente a la creciente contaminación de suelo, agua y aire, que sólo en 2016 cobró la vida de más de 9 millones de personas en todo el mundo, con un costo de más de 4.6 billones de dólares (Das y Horton, 2017).

Durante el año 2016, más de 815 millones de personas padecieron hambre en todo el mundo, de acuerdo con la Organización Mundial para la Alimentación y la Agricultura (FAO, 2017), por lo cual es imprescindible que el sector primario crezca notablemente, en particular la agricultura, la ganadería, la apicultura, la acuicultura y la silvicultura. La agricultura debe incrementar la producción de alimentos inocuos y de alta calidad, a pesar de las limitaciones relacionadas con la escasez y contaminación de suelo y agua. Recientemente, la nanotecnología ha producido y empleado diversos materiales en el sector agrícola, especialmente diseñados para hacer frente a los problemas de este sector. Nanofertilizantes, nanopesticidas, nanocápsulas, nanopelículas, nanosensores y nanotransportadores se han evaluado en diferentes cultivos para una gran variedad de usos como: i) liberación controlada de nutrientes; ii) inhibición de microorganismos patógenos; iii) control de enfermedades; iv) transporte de fertilizantes; v) reguladores de creci-

miento vegetal; vi) detección de microorganismos benéficos, y, vii) incremento de vida postcosecha, etcétera (Fernández-Luqueño *et al.*, 2016).

Sin embargo, después de que esos desarrollos tecnológicos de dimensiones nanométricas realizan su función y completan su ciclo de vida, quedan dispersos en el medio ambiente. No obstante, esos materiales nanométricos desarrollados para impulsar el sector agrícola no son la única fuente de nanomateriales en los campos agrícolas, debido a que como se indicó anteriormente, miles de toneladas de nanomateriales llegan a los suelos agrícolas a través de la deposición atmosférica, el riego con aguas residuales, el uso de biosólidos como fertilizantes agrícolas, o bien a través de la inadecuada disposición final de residuos y basuras.

El objetivo de esta investigación es discutir el efecto tóxico de nanopartículas metálicas en seres humanos, el medio ambiente y en el sector agrícola, y presentar algunos criterios que podrían ser útiles durante los procesos de síntesis, uso y disposición final de materiales con dimensiones nanométricas.

Materiales y métodos

Esta investigación toma como base la definición de nanotoxicología descrita por Dusinka *et al.* (2017), donde se indica que la nanotoxicología es un campo emergente encargado de la evaluación de peligros y riesgos humanos y medioambientales causados por estructuras de menos de 100 nanómetros (nm). En este sentido y bajo la consideración de que las plantas cultivadas son un componente del medio ambiente es como los autores realizaron un estudio bibliográfico en el cual describen evidencias del efecto de las estructuras de menos de 100 nm sobre los seres humanos, el medio ambiente y el sector primario, en particular sobre la agricultura. Las evidencias reportadas aquí provienen de publicaciones de diversos grupos de investigación de diferentes partes del mundo, las cuales se contrastan y comparan con resultados publicados por el grupo de investigación al que están adscritos los autores del presente documento.

De la síntesis de la estructura nanométrica al producto, patente y bien comercializable

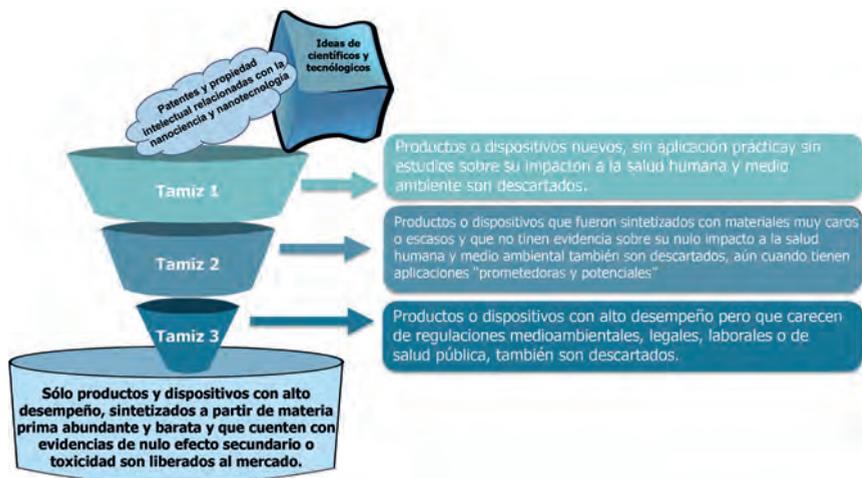
En este momento es posible encontrar miles de artículos científicos en los que se describe el proceso de síntesis y caracterización de nuevos materiales de dimensiones nanométricas pero, salvo algunas excepciones, esas investigaciones carecen de estudios sobre toxicidad, impacto ambiental y uso potencial. Sólo en los años 2015, 2016 y 2017 se publicaron más de 315 mil artículos científicos, con el prefijo 'nano' en el título, en diversas revistas internacionales incluidas las de la prestigiosa base de datos Web of Science™. Sin embargo, sólo en menos de 3 mil de esos artículos científicos se hace referencia al medio ambiente, ya sea para explicar su impacto a éste o bien, para resaltar aplicaciones 'potenciales' relacionadas con él.

En este sentido, proponemos una serie de tamices (figura 1), en los que claramente algunos productos de dimensiones nanométricas quedarían sin posibilidades para competir en un mercado de productos terminados, debido a que carecen de uso potencial y de estudios relacionados con el impacto ambiental y toxicidad, aun cuando hayan sido diseñados y sintetizados bajo cuidadosos y estrictos estándares académico-científicos.

Cambio de paradigma

Sin duda, el diseño de nuevos materiales, su síntesis y su caracterización son actividades complejas que en la mayoría de los casos requieren un bagaje amplio de conocimientos, un dominio de diversas técnicas de laboratorio y un manejo de sofisticados y costosos equipos de laboratorio. Además, es común que los grupos transdisciplinarios dedicados a estas actividades sean los que dominen ciertas áreas del conocimiento y por tanto, tengan el liderazgo nacional o internacional sobre la síntesis y caracterización de materiales muy particulares. En este sentido, como lo describen León-Silva *et al.* (2016), los grupos de investigadores tienen dominado el proceso de síntesis de materiales nanométricos, sus aplicaciones, sus rutas de exposición (en algunos casos) y los factores de toxicidad (en casos excepcionales), pero no han trascendido al cambio de paradigma en el que se consideren aspectos como las 17 metas del desarrollo sustentable o las 5R (Repara, reduce, reutiliza, recicla y recupera; figura 2).

FIGURA 1. Serie de tamices en los que se resaltan algunos criterios por los que ciertos productos con dimensiones nanométricas podrían quedar fuera del mercado de productos terminados, aun cuando partan de una idea con bases científicas y tecnológicas sólidas y cuando, incluso, cuenten con registros de patentes o propiedad intelectual.



Fuente: Elaboración de los autores.

FIGURA 2. 5R para la síntesis y uso de materiales a escala nanométrica.



Fuente: Elaboración de los autores.

Evidencias de nanotoxicidad

En esta sección se presenta una breve descripción de evidencias de nanotoxicidad. Por su relevancia, se indican únicamente los resultados publicados en revistas científicas de alto impacto que se encuentran dentro del primer cuartil de las áreas de toxicología, ciencias medioambientales o, ciencia y tecnología de alimentos. Además, esta sección se divide en tres subsecciones: i) nanotoxicidad en seres humanos; ii) nanotoxicidad en el medio ambiente, y, iii) nanotoxicidad en el sector agrícola.

i) Nanotoxicidad en seres humanos

La nanotecnología médica tiene amplia relevancia, considerando el uso terapéutico potencial y real (actual) de algunos materiales de dimensiones nanométricas. Más aun, la nanociencia y la nanotecnología han tenido contribuciones sobresalientes en el diseño y fabricación de equipos médicos. No obstante, se han descrito algunos efectos tóxicos en el cuerpo humano (tabla 1).

ii) nanotoxicidad en el medio ambiente

Todos los materiales de escala nanométrica llegan al medio ambiente en corto o largo plazo. Eso implica que el medio ambiente siempre será el destino final de los nanomateriales y por tanto se acumularán en él; al respecto, se han hechos estudios sobre toxicidad de nanomateriales en cuerpos de agua, organismo del suelo, entre otros (tabla 2).

TABLA 1. Principales efecto tóxico de nanomateriales sobre los seres humanos.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
Los autores sostienen que con la rápida expansión de la nanomedicina, el conocimiento relacionado con el comportamiento de nanopartículas en el interior del cuerpo ha escalado rápidamente, por lo que la nanotecnología biomédica deberá enfocarse en las interacciones de las nanopartículas con el sistema inmune por razones de seguridad y eficacia.	Neagu <i>et al.</i> , 2017.
Los autores reportan que las nanopartículas pueden entrar a las células humanas por diversas vías e inducir citotoxicidad, genotoxicidad, producción anormal de especies de oxígeno reactivo, activación endotelial, inflamación y disfunción de orgánulos.	Cao <i>et al.</i> , 2017.
Los investigadores sugieren que la acumulación de nanopartículas de TiO ₂ durante varios años podría dañar el hígado u otros órganos del cuerpo humano.	Bello y Warheit, 2017.

Fuente: Elaboración de los autores.

TABLA 2. Principales efectos de materiales de dimensiones nanométricas sobre el medio ambiente.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
La acumulación, transformación, transporte y biodisponibilidad de nanopartículas metálicas en el ambiente es bien conocida, lo que implica su consumo por plantas, organismos o peces.	Amde <i>et al.</i> , 2017.
Las nanopartículas de Ag en suelo afectan a las lombrices de suelo (<i>Eisenia fetida</i>) debido a que se activan diferentes mecanismos que ocasionan la pérdida de peso y mortalidad.	García-Velasco <i>et al.</i> , 2016.
Las nanopartículas de TiO ₂ en el suelo afectan significativamente las poblaciones de microorganismos nitrificantes.	Simonin <i>et al.</i> , 2016.

Fuente: Elaboración de los autores.

Es importante destacar que los materiales con dimensiones nanométricas también han presentado resultados prometedores para purificar agua o aire, reducir la concentración de CO₂ en el medio ambiente y para degradar o remover contaminantes de suelo, agua o aire. Incluso, se han diseñado nano-robots con ‘movimiento propio’ e ‘independiente’ para ‘atrapar’ la mayor cantidad de contaminantes del agua (Jurado-Sánchez *et al.*, 2015).

iii) Nanotoxicidad en el sector agrícola

A pesar de las evidencias publicadas en las que se documenta la toxicidad de nanomateriales en cultivos agrícolas (tabla 3), es importante señalar que algunos grupos de investigación están trabajando con la inducción de estrés a través de la adición de nanomateriales, con el fin de que la planta sintetice metabolitos de alto valor o bien, para que se acumulen ciertos iones en el fruto, con el objetivo de incrementar el aporte nutrimental de los frutos.

En general, se ha reportado que las estructuras de dimensiones nanométricas afectan significativamente los cultivos agrícolas en la germinación, emergencia, actividad fotosintética, producción de biomasa, componentes de

rendimiento y calidad del fruto. Además, a nivel molecular, también se ha determinado que los nanomateriales modifican la síntesis de diversos metabolitos relacionados con la producción de especies de oxígeno reactivo, genotoxicidad, alteración en membranas celulares, etc. (tabla 3).

Retos y oportunidades

Debido a que apenas en los últimos años la nanociencia y la nanotecnología han llamado la atención de especialistas de todas las áreas, aún es necesario estandarizar metodologías de síntesis y caracterización. Además, se requieren recursos económicos para la adquisición de equipos y también se necesita capacitación de recursos humanos porque hay diversos aspectos que requieren atención. Por ejemplo, es muy fácil caracterizar una nanopartícula 'X' pura o con alta pureza cuando ésta se encuentra en un vial, pero es prácticamente imposible caracterizar esa nanopartícula 'X' cuando ella está libre en el medio ambiente. Más complicado aún es determinar la concentración de esa nanopartícula 'X' cuando sólo la tenemos en el medio ambiente. Por lo anterior, el desarrollo de equipos y metodologías de identificación y caracterización siguen siendo una prioridad.

Adicionalmente, aún falta mucho por hacer en relación con la estandarización de pruebas de toxicidad de nanopartículas y con el uso de condiciones ambientales y organismos modelo en los que se podrían realizar las pruebas, con el objetivo de lograr reproducibilidad. Recordemos que uno de los grandes problemas ligados a las pruebas de toxicidad es la diversidad de datos en las publicaciones y la gran diferencia o variabilidad en sus conclusiones, las cuales suelen ser opuestas a las de sus pares. De tal modo, hoy en día es posible encontrar artículos científicos que reportan experimentos muy similares, con el mismo tipo de organismo y materiales nanométricos semejantes, pero podríamos agrupar estos artículos en aquellos que indican

TABLA 3. Principales efectos de nanomateriales sobre los cultivos agrícolas.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
Se evaluaron nanopartículas de plata con y sin recubrimiento. En todos los casos, las raíces de cebolla activaron su mecanismo oxidativo y mostraron signos de toxicidad.	Cvjetko <i>et al.</i> , 2017.
Presenta una discusión de más de 170 referencias bibliográficas relacionadas con el efecto de nanopartículas metálicas sobre el crecimiento y fisiología de cultivos de importancia mundial. En general, indica que las nanopartículas alteran la nutrición mineral de los cultivos y su fotosíntesis, causan estrés oxidativo e inducen genotoxicidad.	Rizwan <i>et al.</i> , 2017.
Señala que los nanomateriales empleados en la agricultura podrían causar serios daños a los tejidos de las plantas y generar disfunciones en la membrana celular a través del estrés oxidativo.	Pradhan y Mailapalli, 2017.

Fuente: Elaboración de los autores.

efectos tóxicos, otros que apuntan efectos benéficos y otros que reportan efectos nulos.

Algo muy importante por hacer, es formar investigadores con visión holística y con un compromiso ambiental y social. Es claro que no es posible formar todólogos, ni se debe pretender formarlos; sin embargo, si es responsabilidad de los mentores ‘sembrar inquietudes’ en los estudiantes, de modo que no sólo se preocupen por sintetizar, caracterizar y publicar, sino también considerar como un deber concientizar a los estudiantes para que sea posible la formación de recursos humanos de alto nivel con liderazgo y responsabilidad social y ambiental. Lo anterior se ha considerado muy pocas veces y, créanlo, como sociedad nos está pesando.

¿Es posible obtener ventajas de la nanotoxicidad?

Efectivamente, algunos investigadores han reportado ventajas de la toxicidad de las nanopartículas. Por ejemplo, ahora es necesario controlar algunos patógenos a través del uso de nanopartículas, porque dichos organismos adquirieron resistencia contra antibióticos tradicionales. Otra ventaja de gran interés médico ha sido la toxicidad que tienen ciertas estructuras nanométricas, las cuales tienen toxicidad contra células con cáncer. Lo complicado de estas aplicaciones prometedoras es cómo identificar las dosis ‘ideales’ para únicamente obtener el beneficio sin correr riesgos o bien cómo identificar las nanoestructuras ‘amigas’ que bajo ninguna circunstancia nos causarán daño. Es claro que aún falta mucho por hacer, por lo que el apoyo de nuevos y mejores científicos o tecnólogos será necesario y, por supuesto, equipamiento de punta también será requerido.

Conclusiones

Los materiales con dimensiones nanométricas pueden ser diseñados y sintetizados con propiedades particulares, específicas e inigualables para obtener ventajas competitivas, comparados con materiales similares de dimensiones mayores. Sin embargo, es necesario considerar las implicaciones ambientales, sociales y económicas, e incluso tecnológicas, que podría tener su uso intensivo y extensivo, cuando las regulaciones son mínimas, por no decir nulas.

El efecto tóxico de algunas estructuras nanométricas ha sido ampliamente reportado. Sin embargo, también se han documentado los beneficios potenciales que tienen los materiales de dimensiones nanométricas cuando se aplican a los cultivos en dosis específicas. En este sentido, el efecto de los nanomateriales sobre los cultivos está en función del tipo de material, la dosis aplicada, la vía de administración, el tiempo de contacto nanomaterial-planta, la carga superficial, la etapa fenológica del cultivo, el tipo de cultivo y la presencia, ausencia y tipo de cubierta que tenga el nanomaterial.

Los investigadores deberán formar recursos humanos de alto nivel, con la capacidad de innovar y ofrecer alternativas tecnológicas de punta pero, será conveniente también, que esos recursos humanos recién formados consideren como puntos críticos de interés lo relacionado con el cuidado del medio ambiente y el bienestar social. De otra forma, se podría cometer el error de formar recursos humanos que produzcan materiales que comprometan la salud humana o ambiental y en este sentido, históricamente hay muchos ejemplos, basta con mencionar el DDT, el asbesto o un sinnúmero de medicamentos, los cuales luego de ser 'evaluados científicamente' fueron retirados del mercado por sus efectos secundarios, tóxicos o carcinogénicos.

Referencias

- Amde, M., Liu, J. F., Tan, Z. Q., Bekana, D. (2017). Transformation and bioavailability of metal oxide nanoparticles in aquatic and terrestrial environments. A review. *Environmental Pollution*, 230: 250-267.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.064>
- Bello, D., Warheit, D. B. (2017). Biokinetics of engineered nano-TiO₂ in rats administered by different exposure routes: Implications for human health. *Nanotoxicology*, 11: 431-433. <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1330436>
- Cao, Y., Gong, Y., Liu, I. L., Zhou, Y. W., Fang, X., Zhang, C., Li, Y. N., Li, J. (2017). The use of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as an *in vitro* model to assess the toxicity of nanoparticles to endothelium: A review. *Journal of Applied Toxicology*, 37: 1359-1369. <https://doi.org/10.1002/jat.3470>
- Cvjetko, P., Milosic, A., Domijan, A.M., Vrcek, I.V., Tolic, S., Stefanic, P. P., Letofsky-Papst, I., Tkalec, M., Balen, B. (2017). Toxicity of silver ions and differently coated silver nanoparticles in *Allium cepa* roots. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 137: 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.11.009>
- Das, P., Horton, R. (2017). Pollution, health, and the planet: Time for decisive action. *The Lancet*. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32588-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32588-6)
- Dusinka, M., Rundén-Pran, E., Schnekenburger, J., Kanno, J. (2017). Toxicity test: *In vitro* and *in vivo*. En Fadeel, B., Pietroiusti, A., Shvedova, A. A. (eds.). *Adverse effects of engineered nanomaterials*. USA: Academic Press-Elsevier. 51-82.
- FAO (2017). *The state of the food security and nutrition in the world 2017. Building resilience for peace and food security*. 132 p.
- Fernández-Luqueño F., López-Valdez, F., González-Rosas, A., Miranda-Gómez J. M. (2016). Bionanotecnología para la producción de alimentos: retos y perspectivas. En Bustos-Vázquez M. G., del Ángel, J. A. (eds.). *Tecnología y desarrollo sustentable: avances en el aprovechamiento de recursos agroindustriales*. México: Universidad Autónoma de Tamaulipas y Colofón. 293-205.
- García-Velazco, N., Gandariasbeitia, M., Irizar, A., Soto, M. (2016). Uptake route and resulting toxicity of silver nanoparticles in *Eisenia fetida* earthworm exposed through Standard OECD Tests. *Ecotoxicology*, 25: 1543-1555.
<https://doi.org/10.1007/s10646-016-1710-2>

- Jurado-Sánchez, B., Sattayasamitsathit, S., Gao, W., Santos, L., Fedorak, Y., Singh, V. V., Orozco, J., Galarnyk, M., Wang, J. (2015). Self-propelled activated carbon Janus micromotors for efficient water purification. *Small*, 11: 499-506.
- Keller, A. A., McFerran S., Lazareva, A., Suh, S. (2013). Global life cycle releases of engineered nanomaterials. *Journal of Nanoparticle Research*, 15. Artículo número 1692. <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1692-4>
- León-Silva, S., Fernández-Luqueño, F., López-Valdez, F. (2016). Silver nanoparticles (AgNP) in the environment: A review of potential risks on human and environmental health. *Water, Air and Soil Pollution*, 227. Artículo número 306. <https://doi.org/10.1007/s11270-016-3022-9>
- Neagu, M., Piperigkou, Z., Karamanou, K., Engin, A. B., Docea, A. O., Constantin, C., Negrei, C., Nikitovic D, Tsatsakis, A. (2017). Protein bio-corona: Critical issue in immune nanotoxicology. *Archives of Toxicology*, 91: 1031-1048. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1797-5>
- Pradhan, S., Mailapalli, D. R. (2017). Interaction of engineered nanoparticles with the Agri-environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65: 8279-8294. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02528>
- Rizwan, M., Ali, S., Qayyum, M. nF, Ok, Y. S. Adrees, M., Ibrahim, M., Zia-ur-Rehmand, M., Farid, M., Abbas, F. (2017). Effect of metal and metal oxide nanoparticles on growth and physiology of globally important food crops: A critical review. *Journal of Azardous Materials*, 322: 2-16.
- Simonin, M., Martins, J. M. F., Uzu, G., Vince, E., Richaume, A. (2016). Combined study of titanium dioxide nanoparticle transport and toxicity on microbial nitrifying communities under single and repeated exposures in soil columns. *Environmental Science and Technology*, 50: 10693-10699. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02415>
- Valerio-Rodríguez, M. F., Fernández-Luqueño, F., López-Valdez, F. 2016. Nanopartículas en el medio ambiente. *Ciencia y Desarrollo*, 281: 66-70.

¿Los nanomateriales pueden causar neurotoxicidad?

Can nanomaterials cause neurotoxicity?

Natalie Jiménez-Barríos,*¹ Yolanda I. Chirino*²

ABSTRACT: In this article, we explain: a) what nano-materials are; b) how we are exposed to them; c) what their applications are; d) how they could cause damage if they are deposited in the brain, and, e) what are the supporting evidences that could cause hurt. Finally, we suggest some considerations for the design and study of the effects of nanomaterials in the central nervous system. The use of manufactured nanomaterials that are used in the medical, robotics, electronics, mechanics and food industries, among many others, are composed of nanoparticles (from 1 to 100 nm in diameter) that can be deposited in the respiratory tract and be transferred to the bloodstream, subsequently, they are deposited in different tissues, which is worrisome because of the risk of crossing the blood-brain barrier and being deposited in the brain. In addition, many nanoparticles do not degrade, so it is unknown how long they could remain in the penetrating tissues. It is important to design studies that allow knowing the consequences of being exposed to nanomaterials not only in health conditions, but in the presence of preexisting pathologies including neurodegenerative diseases in order to determine if the exposure could exacerbate said disease and to what extent.

KEYWORDS: nanomaterial, nervous system, toxicity, nanoparticle, neurotoxicity.

RESUMEN: En este artículo, explicamos: a) qué son los nanomateriales; b) cómo estamos expuestos a ellos; c) cuáles son sus aplicaciones; d) cómo podrían causar daño si se depositan en cerebro, y, e) cuáles son las evidencias en que se sustentaría una posible causa de daño. Finalmente, sugerimos algunas consideraciones para el diseño y estudio de los efectos de nanomateriales en el sistema nervioso central. El uso de nanomateriales manufacturados que se emplean en el área médica, robótica, electrónica, mecánica y alimenticia, entre muchas otras, están compuestos por nanopartículas (de 1 a 100 nm de diámetro) que pueden depositarse en el tracto respiratorio y trasladarse al torrente sanguíneo y, posteriormente, ser depositados en diferentes tejidos, lo cual es preocupante por el riesgo de cruzar la barrera hematoencefálica y ser depositadas en el cerebro. Además, muchas nanopartículas no se degradan, por lo que se desconoce cuánto tiempo podrían permanecer en los tejidos que penetran. Es importante diseñar estudios que permitan conocer cuáles serían las consecuencias de estar expuesto a nanomateriales no sólo en condiciones de salud, sino en presencia de patologías preexistentes incluyendo enfermedades neurodegenerativas con el objetivo de determinar si la exposición podría exacerbar dicha enfermedad y en qué medida.

PALABRAS CLAVE: nanomaterial, sistema nervioso, toxicidad, nanopartícula, neurotoxicidad.

Recibido: 20 de julio de 2017.

Aceptado: 30 de octubre de 2017.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores-Iztacala, Unidad de Biomedicina, Laboratorio de Carcinogénesis y Toxicología. Estado de México, México.

¹ Estudiante de la licenciatura en Biología.

² Autora para correspondencia: (chirino@campus.iztacala.unam.mx).

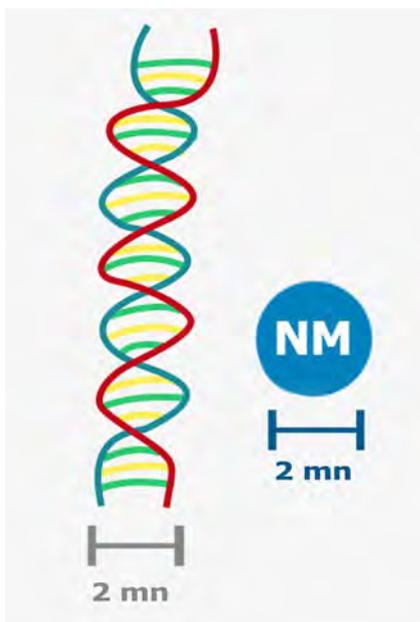
¿Qué son los nanomateriales?

Hoy en día es común escuchar acerca de la nanotecnología como un gran avance y con ello el papel esencial logrado en aspectos sociales, económicos, industriales, comerciales, médicos y, actualmente, en la vida cotidiana.

La base de esta tecnología es la elaboración y el empleo de nanomateriales, es decir, la materia a escala nanométrica. Los nanomateriales están compuestos de una gran cantidad de partículas, llamadas nanopartículas, que se encuentran en un intervalo de 1 a 100 nanómetros de diámetro (Unión Europea, 2011). Un nanómetro (nm) es 0.000000001 metros, como comparación podemos mencionar que el ancho del material genético (DNA) de cada célula de tu cuerpo mide tan solo 2 nm (figura 1).

Las aplicaciones de estos nanomateriales son indispensables en diferentes campos como la industria textil, farmacéutica, alimenticia, armamentística, robótica, informática, electrónica, mecánica y en la medicina, por mencionar algunos. Por ejemplo, los nanocompositos se utilizan en la industria alimenticia en la fabricación de empaques pues protegen los alimentos y son biodegradables, una alternativa para el uso de plásticos (Thiruvengadam *et al.*, 2018).

FIGURA 1. Un nanomaterial está compuesto de nanopartículas que tienen entre 1 y 100 nanómetros de tamaño en alguna de sus dimensiones. Para comparar, el ancho del DNA es de aproximadamente 2 nanómetros (nm).

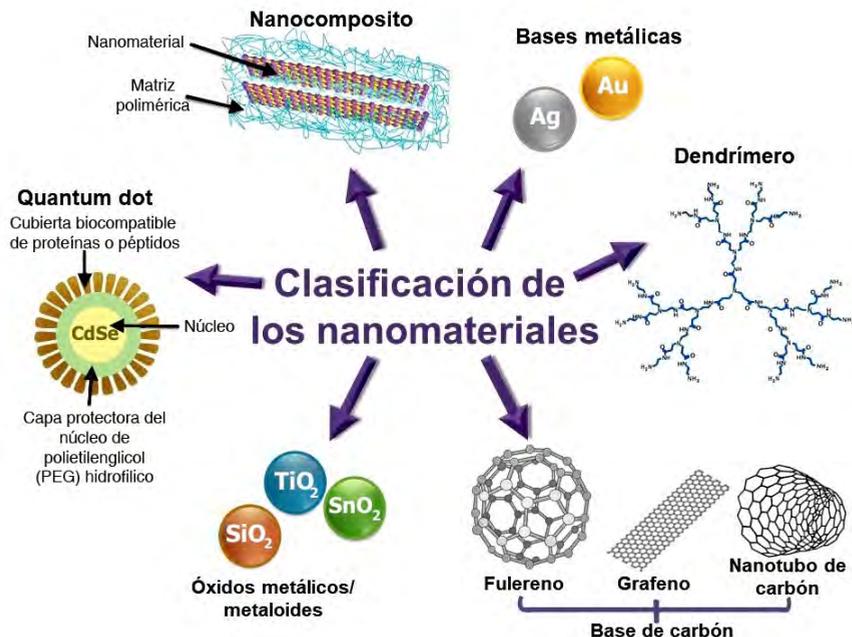


Fuente: Elaboración de las autoras.

¿Cómo estamos expuestos a los nanomateriales?

A nivel mundial, la producción de nanomateriales se encuentra en constante aumento, exponiendo a los trabajadores relacionados con su producción así como a la población a un mayor contacto con este tipo de materiales. Entre los principales nanomateriales a los que se encuentran expuestos están: a) los nanotubos de carbón; b) los nanocompositos; c) los fullerenos; d) los dendrímeros; e) las nanopartículas de base metálica como plata (Ag), oro (Au); f) de base metálica o metaloide como los óxidos de hierro (Fe), dióxido de titanio (TiO₂), dióxido de estaño (SnO₂), óxido de aluminio (Al₂O₃) y óxido de cerio (CeO₂), y, g) *quantum dots*: compuestos de un núcleo de metales y una cubierta de composición diferente (figura 2).

FIGURA 2. Clasificación de nanomateriales de acuerdo a su composición química. Au: oro; Ag: plata; SiO₂, dióxido de silicio; TiO₂, dióxido de titanio; SnO₂, dióxido de estaño; CdSe, selenurio de cadmio.



Fuente: Elaboración de las autoras.

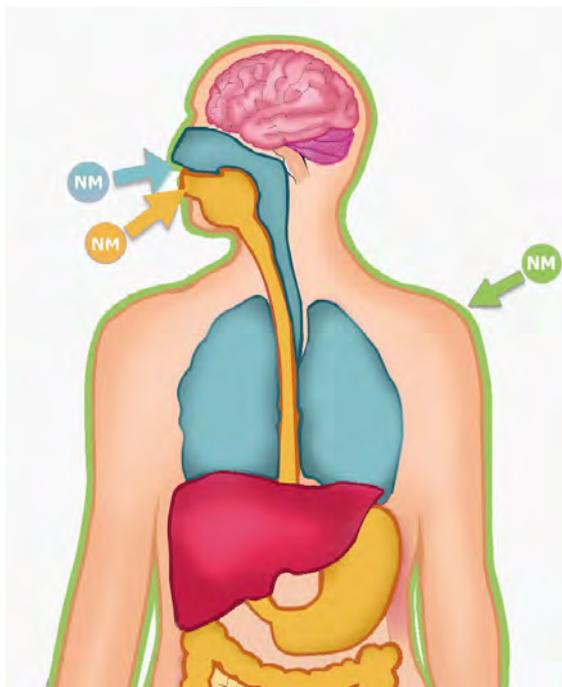
Las nanopartículas que componen estos nanomateriales pueden entrar al cuerpo por la vía inhalatoria cuando son respiradas por personas en contacto con ellas en lugares donde se manufacturan. A estos lugares se les conoce como ambientes ocupacionales y en ellos los trabajadores pueden respirarlas durante sus jornadas de trabajo. También el personal de limpieza puede estar en contacto con estas partículas, pues una gran mayoría se fabrica en forma de polvos.

Los nanomateriales también pueden entrar al cuerpo a través de la vía oral cuando son consumidos en alimentos, ya sean sólidos o líquidos. Por ejemplo, en bebidas endulzadas, gomas de mascar o productos confitados. Algunos medicamentos pueden contener nanomateriales en forma de excipientes para tabletas.

El contacto con nanomateriales por la vía dérmica ocurre cuando son usados en cosméticos, por ejemplo, en bloqueadores solares o polvos cosméticos y en los ambientes ocupacionales, cuando las nanopartículas están suspendidas en el aire y pueden tener contacto con la piel no protegida (figura 3).

Cabe mencionar que independientemente de la vía de exposición, cierta cantidad puede traslocarse a torrente sanguíneo y posteriormente depositarse en diversos órganos. Por otro lado, mediante la vía inhalatoria, los na-

FIGURA 3. Principales vías de exposición a nanomateriales (NM). La vía oral (amarillo) ocurre mediante el consumo de alimentos, pastas dentales o medicamentos. La vía inhalatoria (azul) ocurre en los ambientes ocupacionales donde se manufacturan los nanomateriales o donde se usan para fabricar productos que los contienen. La vía dérmica (verde) ocurre mediante el uso de productos cosméticos o por exposición ocupacional.



Fuente: Elaboración de las autoras.

nomateriales pueden llegar al cerebro mediante el bulbo olfatorio. Si el órgano en el que se depositan los nanomateriales presenta alguna patología, dicho depósito podría representar un riesgo para exacerbarla. En el caso del cerebro, la acumulación de nanomateriales podría representar un riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas o agravar también patologías preexistentes.

Aplicaciones de los nanomateriales en sistema nervioso

Ventajas

En el campo de la medicina algunos nanomateriales tienen aplicaciones en el sistema nervioso, a tal grado que se han denominado neuronanomateriales, un término bastante reciente. Estas aplicaciones incluyen la liberación de fármacos y genes cubiertos por el nanomaterial en el sistema nervioso y que permitan la llegada al sitio de interés a través de la barrera hematoencefálica (Kaushik *et al.*, 2017). Un ejemplo específico es la tecnología G o G-Techno-

logy® (to-BBB, Leiden, The Netherlands). Ésta consiste en la administración de fármacos encapsulados dentro un liposoma que tiene en su superficie polietilenglicol. Adicionalmente, el polietilenglicol tiene unido glutatión, el cual es de utilidad porque puede cruzar de la barrera hematoencefálica. Una vez que el liposoma ha cruzado dicha barrera puede liberar el fármaco en el cerebro. Este tipo de fármacos pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson o tumores en cerebro, entre otros (Kaushik *et al.*, 2017). Los nanomateriales también se pueden usar para obtener imágenes del cerebro. Un ejemplo son las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro, las cuales pueden ser controladas por campos magnéticos para detectar la actividad cerebral o localizar regiones del cerebro si se les acopla anticuerpos específicos (Ohtake *et al.*, 2017). Estas regiones podrían corresponder a zonas en donde haya lesiones por traumatismos o por enfermedades.

Desventajas

En general, los nanomateriales después de depositarse dentro del cuerpo no son degradados fácilmente y pueden retenerse incluso por varios meses causando alteraciones dentro de las células donde se hayan depositado. Tal es el caso de las nanopartículas de plata y de dióxido de silicio que se acumulan en el cerebro de ratas durante 12 semanas de exposición (Parveen *et al.*, 2014; Wen *et al.*, 2015), además, causan apoptosis y disminución de la viabilidad celular (Hsiao *et al.*, 2017), así como alteraciones de la morfología celular y producción de especies reactivas de oxígeno, respectivamente (Yang *et al.*, 2014). Es por ello que ha surgido la preocupación de si los neuronanomateriales podrían causar neurotoxicidad después de ejercer su efecto, por caso, después de liberar un fármaco, debido a la baja capacidad para ser eliminados del sistema nervioso. Además, la exposición accidental, como por ejemplo cuando se inhalan y pasan del bulbo olfatorio al cerebro, podría causar su acumulación y se desconoce si podrían alterar las funciones de las zonas del cerebro en donde se depositan.

¿Cómo podrían causar daño los neuronanomateriales?

Después de ser inhalados o consumidos oralmente, los nanomateriales pueden llegar al torrente sanguíneo y entonces atravesar la barrera hematoencefálica, pero también pueden cruzarla mediante el bulbo olfatorio después de ser inhalados (Dumková *et al.*, 2017). De estas formas podrían llegar a sistema nervioso central y depositarse en diferentes zonas del cerebro causando:

- *Daño estructural de la barrera hematoencefálica.* Al atravesar la barrera hematoencefálica, los nanomateriales pueden causar daño físico dañando las células que componen el sistema nervioso como astrocitos y células endoteliales afectando la capacidad de seleccionar las

sustancias que entran y salen de la barrera hematoencefálica (Disdier *et al.*, 2015).

- *Formación de especies oxidantes que promueven inflamación.* Las especies oxidantes son aquellas que derivan del oxígeno y son conocidas como especies reactivas de oxígeno, ROS por sus siglas en inglés. Estas especies se producen en forma fisiológica pero en exceso oxidan biomoléculas como lípidos, carbohidratos y DNA causando daño estructural y funcional en las células en las que se producen. En condiciones severas, la excesiva producción de estas especies puede llevar a la muerte celular (Ze *et al.*, 2014).
- *Empeoramiento de enfermedades neurodegenerativas.* Es posible que si una persona padece alguna enfermedad neurodegenerativa, la acumulación de nanomateriales pueda acelerar o empeorar enfermedades como Alzheimer, Parkinson y Huntington (Liu *et al.*, 2017), pero también podría aumentar el riesgo de padecer algún accidente cerebrovascular.

Estudios de toxicidad de nanomateriales en el SNC

Se han realizado estudios en los que se evalúa la toxicidad de diferentes nanomateriales en sistema nervioso central y se ha demostrado en modelos experimentales que, por ejemplo, las nanopartículas de dióxido de titanio causan afectaciones en la respuesta inmune, en la memoria, el aprendizaje, el desarrollo cerebral (Engler-Chiurazzi *et al.*, 2016) y también, cuando se inhalan, neurodegeneración (Win-Shwe y Fujimaki, 2011). Además, estas nanopartículas inducen la activación de la microglía contribuyendo a la vulnerabilidad neuronal a causa de la liberación de inmunomoduladores como citocinas (De Astis *et al.*, 2013).

Cuando las nanopartículas de dióxido de titanio ingresan al cerebro por la vía inhalatoria pueden depositarse en el bulbo olfatorio (Pujalté *et al.*, 2017) y en el hipocampo (Ze *et al.*, 2014). El hipocampo está relacionado principalmente con la enfermedad de Alzheimer.

También se ha visto que las nanopartículas de oro pueden cruzar la barrera hematoencefálica y depositarse en el cerebro. En cerebros de rata, se ha observado que las nanopartículas de oro causan oxidación de lípidos, reducción de los niveles de glutatión peroxidasa, que es una enzima que degrada especies oxidantes como el peróxido de hidrógeno, así como un incremento en los niveles de 8-hidroxideoxiguanosina, un marcador de daño a DNA.

Por su parte, las nanopartículas de dióxido de silicio también pueden cruzar la barrera hematoencefálica y depositarse en diferentes zonas del cerebro, como en el cuerpo estriado (Parveen *et al.*, 2014), el hipocampo, entre otras (Wu *et al.*, 2011). Estas nanopartículas disminuyen la defensa antioxidante.

dante, aumentan la cantidad de ROS y promueven la liberación de citocinas proinflamatorias.

¿Es indudable que causen daño?

La respuesta es “no”. Debido a que la gran mayoría de los estudios se ha realizado con cultivos celulares y con modelos animales experimentales y en algunos casos las concentraciones y dosis usadas son relativamente altas debido a que no existen todavía estudios precisos de qué concentraciones se alcanzan en SNC cuando los seres humanos están expuestos por vía intravenosa o inhalatoria. En este caso, los efectos pueden estar siendo magnificados pero por otro lado, los sistemas de estudio *in vivo* emplean animales sanos, genéticamente estandarizados y aunque las dosis sean altas, los efectos en el humano podrían ser peores. Por ejemplo, un grupo de animales está expuesto a nanopartículas en concentraciones 10 veces mayores a las reales y los resultados pueden mostrar cierto grado de toxicidad. Sin embargo, el ser humano, puede ser un individuo con predisposición genética a ciertas enfermedades, con sedentarismo, dieta baja en fibra y alta en carbohidratos, ser fumador y dormir pocas horas por día. Todos estos factores, a pesar de estar expuesto dicho ser humano a una dosis baja de nanopartículas, podrían hacerle presentar mayores signos de toxicidad en SNC que los predichos en el estudio con animales en el que se empleó una dosis de nanopartículas 10 veces menor.

Es por ello que es indispensable dar seguimiento a las investigaciones que evalúen todos los tipos de nanomateriales que pudieran llegar a sistema nervioso central, ya sea por translocación vía bulbo olfatorio o como resultado de su depósito al usarse en aplicaciones médicas. Los estudios deben responder qué tan seguro es el uso de nanomateriales en aplicaciones médicas, especialmente cuando su uso es prolongando, así como cuál es su contribución en el desarrollo o progresión de enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, deben indicar los posibles daños que ocurrirían en cerebro cuando los nanomateriales sean inhalados o consumidos vía oral, ya que por ambas vías también pueden trasladarse al torrente sanguíneo.

Consideraciones finales

Hasta el momento existe evidencia de que las nanopartículas pueden cruzar la barrera hematoencefálica ya sea porque llegan al torrente sanguíneo al ser inhaladas mediante el bulbo olfatorio o al ser ingeridas en alimentos o medicamentos, en donde, eventualmente, también pueden alcanzar el torrente sanguíneo. Si se administran en medicamentos vía intravenosa, la concentración que se alcanza podría ser mucho mayor. Existe evidencia derivada de modelos *in vitro* e *in vivo* que indica que el depósito de nanomateriales puede causar alteraciones en las células en que se internalizan, especialmente si su

naturaleza química les impide ser degradadas dentro de la célula. Sin embargo, debe centrarse la atención en el diseño de los estudios evitando la exposición a nanomateriales en concentraciones no realistas, es decir, concentraciones superiores a las que un ser humano podría estar expuesto, ya sea por vía oral, inhalatoria o intravenosa, entre otras vías. Es importante también diseñar estudios que permitan conocer cuáles serían las consecuencias de estar expuesto a nanomateriales no sólo en condiciones de salud, sino en presencia de patologías preexistentes incluyendo enfermedades neurodegenerativas con el objetivo de determinar si la exposición podría exacerbar dicha enfermedad y en qué medida. Los estudios también deben enfocarse en determinar si los nanomateriales usados en medicina para liberación de fármacos y diagnóstico son seguros después de ejercer su efecto benéfico, ya que muchos de los nanomateriales, por ejemplo, óxidos metálicos o de base de oro, no son degradables por las células que los internalizan. Por último, es importante diseñar estudios en poblaciones susceptibles como niños y adultos mayores, en cuyo caso, el depósito de nanomateriales en sistema nervioso central puede tener consecuencias más severas que en adultos sanos pues casi todos los modelos experimentales excluyen justamente la representación de ellos al realizarse con animales adultos.

*¿Por qué esta magnífica tecnología científica,
que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil
nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta,
simplemente: porque aún no hemos aprendido
a usarla con tino.
Albert Einstein*

Referencias

- De Astis, S., Corradini, I., Morini, R., Rodighiero, S., Tomasoni, R., Lenardi, C., Verderio, C., Milani, P., Matteoli, M. (2013). Nanostructured TiO₂ surfaces promote polarized activation of microglia, but not astrocytes, toward a proinflammatory profile. *Nanoscale*, 5(22): 10963-10974. <https://doi.org/10.1039/c3nr03534d>
- Disdier, C., Devoy, J., Cosnefroy, A., Chalansonnet, M., Herlin-Boime, N., Brun, E., Lund, A. y Mabondzo, A. (2015). Tissue biodistribution of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles revealed blood-brain barrier clearance and brain inflammation in rat. *Particle and Fibre Toxicology*, 12: 27. <https://doi.org/10.1186/s12989-015-0102-8>
- Dumková, J., Smutná, T., Vrlíková, L., Le Coustumer, P., Večeřa, Z., Dočekal, B., Mikuška, P., Čapka, L., Fictum, P., Hampl, A. y Buchtová, M. (2017). Subchronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Part Fibre Toxicology*, 14(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0236-y>

- Engler-Chiurazzi, E. B., Stapleton, P. A., Stalnaker, J. J., Ren, X., Hu, H., Nurkiewicz, T. R., McBride, C. R., Yi, J., Engels, K. y Simpkins, J. W. (2016). Impacts of prenatal nanomaterial exposure on male adult Sprague-Dawley rat behavior and cognition. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 79(11): 447-452. <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1164101>
- Hsiao, I.L., Hsieh, Y. K., Chuang, C. Y., Wang, C. F. y Huang, Y. J. (2017). Effects of silver nanoparticles on the interactions of neuron- and glia-like cells: Toxicity, uptake mechanisms, and lysosomal tracking. *Environmental Toxicology*, 32(6): 1742-1753. <https://doi.org/10.1002/tox.22397>
- Kaushik, A., Jayant, R. D., Bhardwaj, V. y Nair, M. (2017). Personalized nanomedicine for CNS diseases. *Drug Discovery Today*.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.010>
- Liu, X., Sui, B. y Sun, J. 2017. Blood-brain barrier dysfunction induced by silica NPs *in vitro* and *in vivo*: Involvement of oxidative stress and Rho-kinase/JNK signaling pathways. *Biomaterials*, 121: 64-82.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.006>
- Ohtake, M., Umemura, M., Sato, I., Akimoto, T., Oda, K., Nagasako, A., Kim, J. H., Fujita, T., Yokoyama, U., Nakayama, T., Hoshino, Y., Ishiba, M., Tokura, S., Hara, M., Muramoto, T., Yamada, S., Masuda, T., Aoki, I., Takemura, Y., Murata, H., Eguchi, H., Kawahara, N. y Ishikawa, Y. (2017). Hyperthermia and chemotherapy using Fe(Salen) nanoparticles might impact glioblastoma treatment. *Scientific Reports*, 7: 42783. <https://doi.org/10.1038/srep42783>
- Parveen A, Rizvi S. H. M., Mahdi, F., Tripathi, S., Ahmad, I., Shukla, R. K., Khanna, V. K., Singh, R., Patel, D. K. y Mahdi, A. A. (2014). Silica nanoparticles mediated neuronal cell death in corpus striatum of rat brain: Implication of mitochondrial, endoplasmic reticulum and oxidative stress. *Journal of Nanoparticle Research*, 16: 2664. <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2664-z>
- Pujalté, I., Dieme, D., Haddad, S. y Serventi, A. M., Bouchard. M. (2017). Toxicokinetics of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles after inhalation in rats. *Toxicology Letters*, 265: 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.014>
- Thiruvengadam, M., Rajakumar, G., Chung, I. (2018). Nanotechnology: Current uses and future applications in the food industry. *3 Biotech*, 8: 74.
<https://doi.org/10.1007/s13205-018-1104-7>
- Unión Europea (2011). Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reco/2011/696/oj>
- Wen, R., Yang, X., Hu, L., Sun, C., Zhou, Q. y Jiang, G. (2015). Brain-targeted distribution and high retention of silver by chronic intranasal instillation of silver nanoparticles and ions in Sprague-Dawley rats. *Journal of Applied Toxicology*, 36(3): 445-53.
- Win-Shwe, T. T. y Fujimaki, H. (2011). Nanoparticles and neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(9): 6267- 6280.
<https://doi.org/10.3390/ijms12096267>
- Wu, J., Wang, C., Sun, J. y Xue, Y. (2011). Neurotoxicity of silica nanoparticles: Brain localization and dopaminergic neurons damage pathways. *ACS Nano*, 5 (6): 4476-4489. <https://doi.org/10.1021/nn103530b>

Yang, X., He, C., Li, J., Chen, H., Ma, Q., Sui, X., Tian, S., Ying, M., Zhang, Q., Luo, Y., Zhuang, Z. y Liu, J. (2014). Uptake of silica nanoparticles: neurotoxicity and Alzheimer-like pathology in human SK-N-SH and mouse neuro2a neuroblastoma cells. *Toxicology Letters*, 229(1): 240-249.

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.009>

Ze, Y., Sheng, L., Zhao, X., Hong, J., Ze, X., Yu, X., Yu, X., Pan, X., Lin, A., Zhao, Y., Zhang, C., Zhou, Q., Wang, L. y Hong, F. (2014). TiO₂ Nanoparticles induced hippocampal neuroinflammation in mice. *PLoS ONE*, 9(3): e92230.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092230>

Perfil fisiológico de los nanomateriales

Physiological profile of nanomaterials

Carmen González,^{*1} Gabriela Navarro-Tovar,^{*}
Manuel Alejandro Ramírez Lee^{*}

ABSTRACT: The objective of this work is to present the basis and potential application of various experimental biological models that have allowed us to know a little more about the effect of nanomaterials (NMs) when they enter and interact in a specific tissue, organ or system and, with it, establish in real time, the physiological profile of a determined nanomaterial. The results of these physiological techniques and approaches are obtained relatively fast, with relatively low cost and, provide important information related to the mechanisms of action involved in the target organ. In this review, we describe some physiological models that can provide relevant information in nano-toxicology and how they could be complemented through *in silico* models. Likewise, we display as an example of study associated to the biological effects induced by silver nanoparticles (AgNPs), using physiological systems such as isolated and perfused heart, isolated rings of blood vessels and respiratory tract.

KEYWORDS: nanomaterials, physiology, biological models.

RESUMEN: El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el fundamento y potencial aplicación de diversos modelos biológicos experimentales que nos han permitido conocer un poco más acerca del efecto de los nanomateriales (NMs) cuando ingresan e interaccionan en un tejido, órgano o sistema determinado y, con ello, establecer en tiempo real, el perfil fisiológico de un nanomaterial específico. Los resultados obtenidos de las técnicas y enfoques fisiológicos se obtienen de forma relativamente rápida, con un costo comparativamente bajo y proporcionan información importante sobre los mecanismos de acción involucrados en el órgano diana. En esta revisión, se describen algunos modelos fisiológicos que pueden aportar información relevante en nanotoxicología y cómo se podrían complementar a través de modelos *in silico*. Asimismo, se presenta como ejemplo de estudio, el trabajo realizado por nuestro grupo de investigación en referencia al efecto biológico de las nanopartículas de plata (AgNPs) haciendo uso de sistemas fisiológicos como el de corazón aislado y perfundido, anillos aislados de vasos sanguíneos y de vías respiratorias.

PALABRAS CLAVE: nanomateriales, fisiología, modelos biológicos.

Introducción

La nanotecnología representa en nuestros días un activo y dinámico campo de las ciencias aplicadas, dedicada al control y manipulación de la mate-

Recibido: 11 de junio de 2017.

Aceptado: 30 de septiembre de 2017.

* Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas, San Luis Potosí, México.

¹ Autora para correspondencia: (cgonzalez.uaslp@gmail.com).

ria a una escala menor a un micrómetro. De acuerdo con la Comisión Europea, se consideran nanomateriales (NMs) aquellos que cumplen con alguna de las siguientes características: 1) al menos una de sus dimensiones es de 1 a 100 nm en el 50% de la distribución del tamaño de partícula; 2) tienen estructuras internas o superficiales en el rango de 1-100 nm, o, 3) tienen un radio de área específica/volumen (A/V) mayor a $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ excluyendo materiales con tamaño menor a 1 nm (European Commission, 2012). Estas nanoestructuras (del orden de la millonésima parte de un metro) generadas y manipuladas intencionalmente por el conocimiento humano le confieren novedosas propiedades al no obedecer las leyes clásicas de la física y la química. Es así que, en la generación de un material nanoestructurado, se puede manipular su vía de síntesis, modular su tamaño, forma, superficie, ancho o largo, si es liso o rugoso, su adherencia o no a diversas superficies, generando con ello propiedades particulares, reportadas en el área de la electrónica, óptica, mecánica y magnetismo, entre otras. Por tal razón hoy en día el uso y la aplicación de NMs son muy comunes en todo el mundo, desde las diferentes fases de la investigación teórica y experimental, hasta su uso y aplicación masiva en la sociedad. Sin embargo, los riesgos potenciales o efectos benéficos en la salud, así como los mecanismos de acción a nivel celular, tisular y orgánico, no han sido dilucidados y validados del todo (Gaffet, 2011).

Esta versatilidad y novedosas aplicaciones de los NMs han generado grandes expectativas y controversias, desde su fabricación hasta su uso y aplicación de forma masiva y a diferentes niveles, como en electrodomésticos, electrónicos, comunicaciones, cosméticos, dispositivos médicos, nanofármacos, armamento, entre otros (Lem *et al.*, 2012).

A pesar de su importante contribución en la sociedad, el uso de la nanotecnología genera intensos debates debido a posibles efectos adversos que pueden ocasionar los NMs cuando entran en contacto con organismos vivos, incluyendo a los seres humanos, lo que pudiera ocasionar serios daños a corto, mediano y largo plazo. A los posibles efectos adversos, se unen la falta de normas regulatorias para el uso, disposición y eliminación de los diversos NMs.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el fundamento y potencial aplicación de diversos modelos biológicos experimentales que nos han permitido conocer un poco más acerca del efecto de los NMs cuando ingresan e interaccionan en un tejido, órgano o sistema determinado y, con ello, establecer en tiempo real, el perfil fisiológico de un NM determinado. Es decir, como el NM en estudio podría modificar o no las funciones propias de un órgano o sistema determinado en función de su tamaño, concentración, dosis, tiempo y vía de exposición. En otras palabras, este tipo de técnicas experimentales permite poner en contexto el papel y la aplicación de los sistemas fisiológicos como una alternativa preliminar de validación y evaluación de NMs.

Los modelos fisiológicos se han utilizado durante mucho tiempo como herramienta de gran utilidad para el estudio de moléculas endógenas como hormonas, neurotransmisores y otros mediadores bajo condiciones normales o fisiopatológicas como, por ejemplo, alteraciones cardiovasculares, respiratorias, digestivas, por mencionar algunas (Reddy, *et al.*, 2005).

A la fecha, existe una gran gama de modelos experimentales que permiten medir diversos parámetros fisiológicos; sin embargo, algunos de ellos toman tiempos de ejecución prolongados para obtener resultados, que en ocasiones resultan poco confiables, con una alta inversión financiera, gran esfuerzo, y escasos datos que contribuyan a la dilucidación de sus efectos. El uso de los sistemas fisiológicos descritos en este artículo, específicamente los de órganos y tejidos aislados, nos permiten obtener información de diversos parámetros fisiológicos en tiempo real, así como determinaciones de indicadores bioquímicos asociadas con el efecto (s) ocasionado(s) por un NM(s) determinado(s), de forma confiable, rápida y a bajo costo (Meek *et al.*, 2013).

Los modelos fisiológicos *ex vivo* de tejidos y órganos aislados utilizados para la evaluación de NMs permiten evaluar el funcionamiento particular de un tejido u órgano; por ejemplo, conductos relacionados con el sistema cardiovascular (aorta, arteriolas; mesentérica, etc.), sistema respiratorio (tráquea, bronquios, bronquiolos), sistema digestivo (intestino delgado o grueso); o bien, en el estudio de órganos como el corazón, riñón, pulmón, hígado, así como las comunicaciones bioquímicas involucradas entre los órganos y tejidos (Bachler *et al.*, 2013; Christensen *et al.*, 2010). Nuestro grupo de investigación se ha dado a la tarea de estudiar, evaluar y dilucidar las vías de señalización que confieren diversos NMs, a través de su perfil fisiológico, tal es el caso de las nanopartículas de plata (AgNPs), de oro (AuNPs), nanotubos de carbono (CNTs) y nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4). Los resultados obtenidos a partir de estas investigaciones, nos han permitido profundizar en los mecanismos de acción que disparan estos NMs en diversas estructuras biológicas, así como reorientar las investigaciones futuras en el estudio y conocimiento de sus efectos toxicológicos, potenciales aplicaciones biomédicas, o bien en el establecimiento de medidas de bioseguridad.

A continuación, se describen algunos sistemas de tejidos y órganos aislados, los parámetros fisiológicos que brindan y su interpretación fisiológica, datos que permitirán continuar con estudios más detallados y finos en el conocimiento de los NMs y sus acciones a nivel biológico.

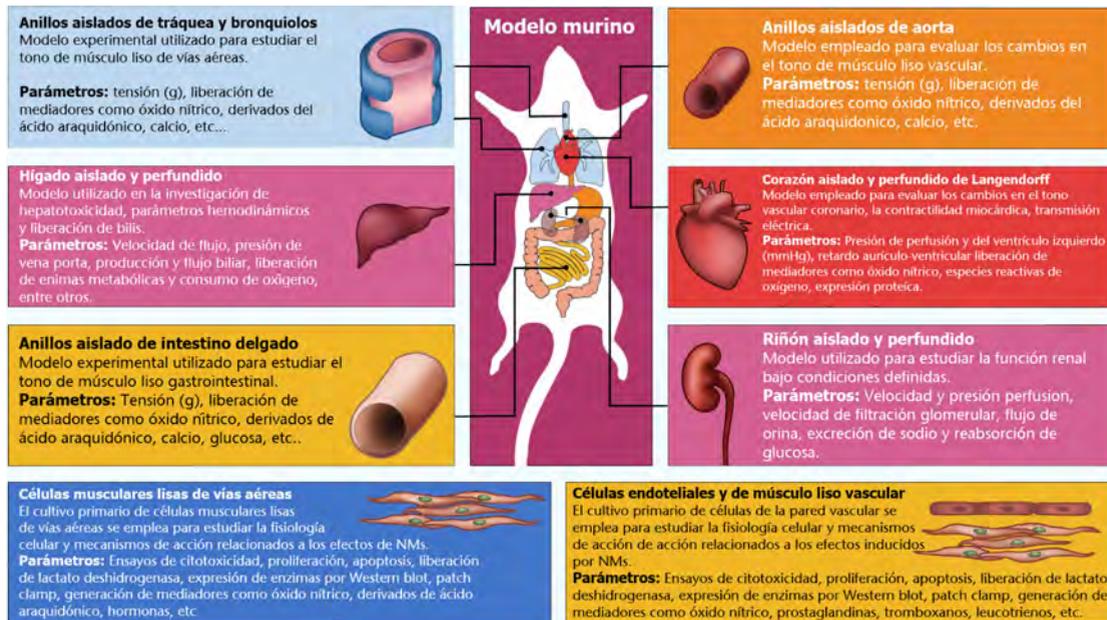
Sistema de tejidos aislados

El sistema de tejidos aislados es el método tradicional para investigar la fisiología y la farmacología de vasos sanguíneos aislados, vías respiratorias e intestinos. Se pueden realizar mediciones isotónicas o isométricas con

transductores apropiados. La medición isométrica se utiliza comúnmente para evaluar la contractilidad manteniendo la longitud del tejido constante. Mientras que, en la medición isotónica, la longitud del tejido se acorta por el cambio de fuerzas. El sistema de anillo aislado, acoplado a transductores isométricos, se utiliza principalmente para monitorear la tensión en pequeñas secciones de tejido y anillos (Ko, *et al.*, 2010). El transductor isométrico es un transductor o segmento de material conductor, que permite medir la presión, carga o par, basado en el efecto piezorresistivo, que es una propiedad que poseen ciertos materiales para cambiar su resistencia eléctrica cuando se somete a ciertos esfuerzos. A los anillos o segmentos del tejido en estudio, se les colocan en sus extremos dos ganchos metálicos, que se sumergen en cámaras de doble pared con solución fisiológica oxigenada a 37 °C. Uno de los ganchos está fijado en el fondo de la cámara, mientras que el otro está conectado al transductor isométrico, acoplado a su vez a un sistema de adquisición de datos, los cuales son visualizados en una computadora por medio de un software especializado, que registra en tiempo real, tanto la tensión basal que se aplica a los anillos en estudio, como los efectos dilatadores (disminución de la tensión) o contráctiles (aumento de la tensión) ejercidos por un agente determinado (Cameron, 1986). De esta forma, el anillo en estudio puede ser tratado o no con sustancias bioactivas control, para contraer el anillo o incrementar su tensión, a través de aumentar su resistencia eléctrica. Adicionalmente, en la solución fisiológica que contiene al anillo, bajo un tratamiento determinado, se puede realizar la cuantificación de una variedad de mediadores o moléculas que se producen de ese tratamiento; tales como óxido nítrico, un radical libre de tiempo de vida media y con efectos duales, citotóxicos (altas concentraciones) o vasodilatadores (bajas concentraciones) (Chuang *et al.*, 2016; Mohamed *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2014); derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas (Ge *et al.*, 2013; Wischke *et al.*, 2013); mediadores proinflamatorios, como histamina (Galanzha *et al.*, 2007; Meiring *et al.*, 2005), interleucinas (Basak *et al.*, 2015; Dong *et al.*, 2015; Gerloff *et al.*, 2013), entre otros, o bien evaluar la expresión proteica en el mismo tejido u órgano en el cual se realizan las evaluaciones fisiológicas (Ramírez-Lee *et al.*, 2017a,b; Ramírez-Lee, *et al.*, 2018) (figura 1).

Los modelos murinos permiten estudiar la estructura y función de diversos órganos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y constituyen una herramienta esencial en el estudio de las respuestas inducidas por NMs. Estos modelos pueden clasificarse en orgánicos, tisulares y celulares. Los modelos orgánicos más utilizados son el corazón aislado y perfundido de Langendorff, la perfusión aislada de hígado y riñón. Dentro de los modelos tisulares se encuentra el uso de anillos aislados de aorta, tráquea, bronquiolos e intestino delgado (íleon), para la evaluación del tono del músculo liso. Derivado de los modelos tisulares, se realiza el aislamiento y cultivo primario de diversas células, principal-

FIGURA 1. Órganos, tejidos y cultivos celulares primarios obtenidos a partir del modelo experimental murino.



Fuente: Imagen realizada con base en lo reportado por Bekersky *et al.*, 1983; Epstein *et al.*, 1982; Sivarman *et al.*, 2005; Rosas-Hernández *et al.*, 2009; González *et al.*, 2011; Bell *et al.*, 2011; Ramírez-Lee *et al.*, 2017a,b y 2018.

mente el endotelio vascular y el músculo liso, tanto vascular como de vías aéreas. Los modelos experimentales expuestos involucran el uso de ratas de la cepa Wistar; sin embargo, pueden ser extensivos a otras cepas de rata (Sprague-Dawley, Wistar Kyoto, etc.) y a otros roedores, incluyendo cobayo y ratón.

Sistema de órganos aislados y perfundidos

Los órganos aislados, por ejemplo, corazón, riñón e hígado, que se separan de un sistema *in vivo*, como roedores de experimentación, pueden seguir manteniendo su viabilidad, funcionalidad y procesos metabólicos durante un tiempo limitado. En ese periodo de tiempo, el órgano en estudio tiene la capacidad de brindar y mantener parámetros fisiológicos y bioquímicos que aportan conocimiento básico acerca del comportamiento de una sustancia a nivel orgánico, sin tener la interferencia de otras estructuras y mediadores provenientes de un sistema *in vivo*. Es necesario mencionar que los órganos aislados son perfundidos; es decir, se pasa solución fisiológica a través de los vasos sanguíneos que irrigan al órgano en estudio, manteniendo las condiciones fisiológicas de oxigenación, pH y temperatura.

Corazón aislado y perfundido o preparación Langendorff

El modelo de corazón aislado y perfundido de Langendorff ha permitido obtener descubrimientos fundamentales en la comprensión actual de la biología y la fisiología cardiovasculares. Hay dos modalidades del modelo de Langendorff: a presión constante y a flujo constante (Bell *et al.*, 2011). El principio básico del modelo de corazón aislado de Langendorff es mantener la actividad cardíaca, perfundiendo el corazón a través de las arterias coronarias usando una cánula aórtica insertada en la aorta ascendente. La solución de perfusión entra en el corazón de forma retrógrada a través de la cánula aórtica. La perfusión retrógrada es producida por una presión hidrostática (modelo de presión constante) o por una bomba (modelo de flujo constante) que cierra la válvula aórtica; de esta manera, la solución de perfusión fluye a través de la aorta, de manera contraria a como se lleva a cabo al flujo cardíaco *in vivo*. Con la columna de solución de perfusión dentro de la aorta, la vasculatura de la arteria coronaria se llena a través de dos estructuras conocidas como ostios coronarios (izquierdo y derecho) (Bell *et al.*, 2011; Zimmer, 1998). Luego, la solución de perfusión cruza el lecho vascular, entra en la aurícula derecha a través de otro vaso conocido como seno coronario y es expulsada a través del ventrículo derecho y la arteria pulmonar (Dhein, 2005; Skrzypiec-Spring *et al.*, 2007). El modelo de corazón aislado y perfundido de Langendorff en el modo de presión constante es ideal cuando se desea estudiar eventos que dependen de la autorregulación del corazón sobre el tono coronario, particularmente cuando hay una ligación en parte del lecho de perfusión, como en modelos de isquemia miocárdica regional. Por otro lado, la modalidad de flujo constante es adecuado para el estudio de la función del tono vascular coronario / músculo liso / endotelio (Bell *et al.*, 2011). Este sistema nos permite monitorear de manera simultánea la presión de perfusión, como índice del tono vascular o el grado de relajación o contracción de los vasos coronarios que irrigan al corazón, medir la fuerza con la que el corazón se contrae, así como la conducción eléctrica en este órgano. Asimismo, con este modelo de estudio se pueden evaluar parámetros bioquímicos asociados con el tratamiento y el efecto fisiológico provocado por éste (figura 2).

En el modelo de corazón aislado y perfundido de Langendorff (mostrado en la figura 2), la solución de perfusión es propulsada a flujo constante por la aorta, a través de una bomba peristáltica (A) por medio de una cánula aórtica (B) y una serie de conductos (C). La solución de perfusión (D) se encuentra en un reservorio de doble pared (E) lleno de agua, el cual recibe gasificación (95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono) (F), además establece una temperatura constante (37 °C) ajustada por un termostato (G). La presión de perfusión (PP) de la solución se refleja en la presión de la circulación coronaria, la cual es registrada en tiempo real por un transductor (H) situado por encima de la cánula aórtica. La presión del ventrículo izquierdo (LVP) es registrada por un segundo transductor (I) conectado a un globo de látex (J) situado en el ventrículo izquierdo. Los dispositivos están, a su vez, conectados

parámetros bioquímicos pueden ser cuantificados y analizados con base en rangos de referencia ya establecidos para dicho sistema, esta validación permite establecer comparaciones cuando un NM sea evaluado. Los parámetros funcionales que brindan información en este órgano son: la presión de perfusión, flujo de perfusión, velocidad de filtración glomerular, reabsorción de glucosa y electrolitos, consumo de oxígeno y la concentración de orina (diluida o concentrada), (Bekersky *et al.*, 1983; Epstein *et al.*, 1982).

Al separar el riñón de la circulación general, se facilita la identificación precisa de los metabolitos generados por este órgano como resultado de una exposición a agentes xenobióticos (Bekersky *et al.*, 1980). Asimismo, este sistema fisiológico es útil para establecer y estudiar mecanismos de acción relacionados con el tono vascular renal (dilatación o constricción del vaso sanguíneo) e inducidos por el agente en estudio, como fármacos, contaminantes, y ahora también, productos derivados de la nanotecnología.

Por otra parte, el hígado puesto en un sistema fisiológico de perfusión como órgano aislado, representa otra pieza clave que por sí misma brinda resultados valiosos. El hígado es considerado como la caja metabólica por excelencia, pues es donde se metabolizan y transforman una serie de sustancias endógenas y agentes xenobióticos (Sivaraman *et al.*, 2005). El sistema de hígado aislado y perfundido se canula a través de la vena porta, la vía biliar y la vena cava en donde se puede controlar y registrar el flujo de perfusión controlado a una temperatura de 37 °C y oxigenación constante. Asimismo, se pueden cuantificar en la solución que perfunde al hígado, una serie de moléculas y metabolitos derivados de la transformación hepática; por ejemplo, antioxidantes, citocinas, que proveen información sobre algún evento inflamatorio; enzimas como la alfa glutatión-S-transferasa, enzima citosólica predominantemente localizada en los hepatocitos y que representa un parámetro temprano de daño en la membrana de las células hepáticas. También se puede cuantificar lactato deshidrogenasa, una enzima localizada en el citosol y, si se detecta en el efluente hepático, es considerado como un marcador de daño como resultado del rompimiento de las células. Otras moléculas y enzimas de importancia para cuantificar en el efluente hepático son óxido nítrico, calcio, radicales libres, ácidos biliares, fosfatasa alcalina, transaminasas (Vermetti *et al.*, 2016) (figura 2).

Ejemplo de estudio: las nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata (AgNPs) han sido ampliamente utilizadas en la industria de la medicina y la química debido a sus propiedades antimicrobianas. Sin embargo, la información acerca de sus propiedades biofísicas, funciones y efectos en diferentes niveles de organización biológica, así como su impacto en la salud humana es ambigua o contradictoria. Durante los últimos años, nuestro laboratorio ha investigado los efectos biológicos que confieren las AgNPs a diferentes niveles, y sus posibles implicaciones

tóxicas o benéficas en los sistemas cardiovascular (CVS) y respiratorio (RS), principalmente.

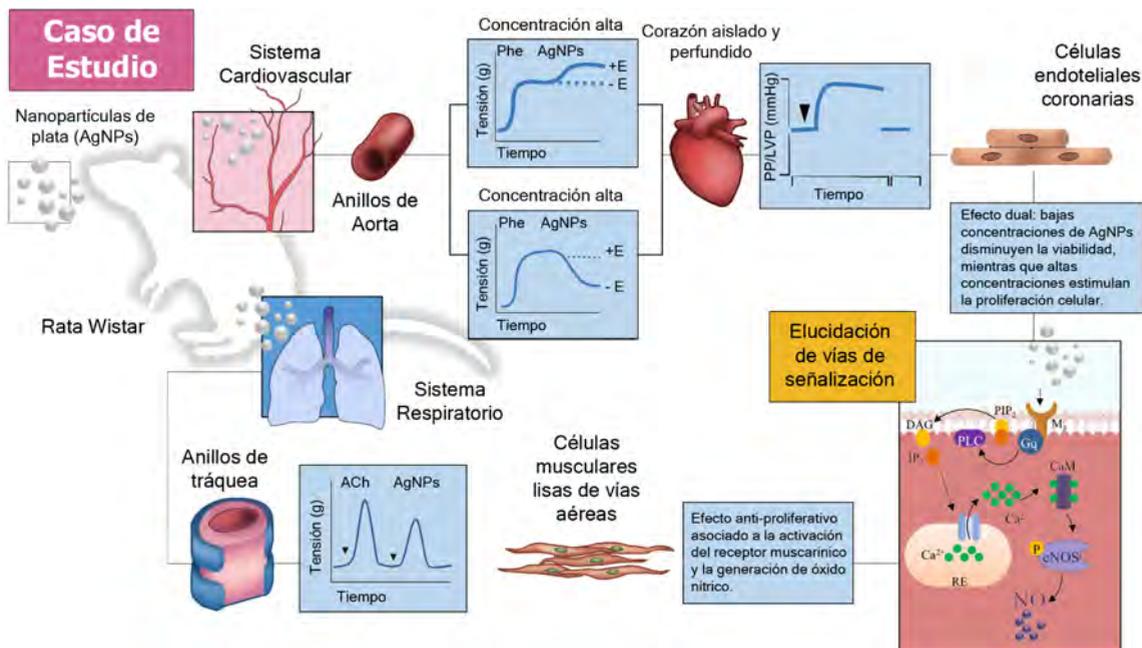
Hemos observado, en el sistema de anillos aislados de aorta de rata que las AgNPs exhiben una serie de eventos en función de la concentración, forma y tamaño; por ejemplo, las AgNPs esféricas, de 37.5 nm, inducen dos tipos de efectos: a bajas concentraciones de AgNPs se incrementa la vasoconstricción en anillos aislados de aorta de rata precontraídos o no con fenilefrina, mientras que con altas concentraciones de AgNPs, se observa un efecto vasodilatador en anillos de aorta precontraídos con fenilefrina. Las AgNPs poseen la capacidad de bloquear las acciones de potentes agentes vasodilatadores producidos en el organismo como es la acetilcolina (ACh). Particularmente, a altas concentraciones (50 y 100 $\mu\text{g/ml}$), las AgNPs estimulan la vasodilatación mediada por la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que produce bajas concentraciones de óxido nítrico (NO), un importante agente vasodilatador y antihipertensivo (Ramírez-Lee *et al.*, 2018). Asimismo, dicho efecto fue dependiente del endotelio (E) (capa interna que rodea los vasos sanguíneos), cuando este se removió, se suprimió la producción de NO y se perdió el efecto vasodilatador (Rosas-Hernández *et al.*, 2009). Un efecto semejante sucedió en corazones aislados y perfundidos, donde también percibimos dos tipos de efectos semejantes a los observados en vasos sanguíneos. Con estos efectos fisiológicos fue posible evaluar las respuestas inducidas por las AgNPs, así como el estudio de los posibles mecanismos de acción involucrados. Por lo cual se utilizaron cultivos celulares provenientes de los vasos coronarios que irrigan al corazón y que modulan la relajación y contracción. En estos estudios, se encontró que la viabilidad celular disminuyó y aumentó la citotoxicidad cuando las células fueron expuestas a bajas concentraciones (0.1 -10 $\mu\text{g/ml}$), mientras que altas concentraciones de las nanopartículas (50 y 100 $\mu\text{g/ml}$) estimularon la proliferación celular ligada al incremento de NO derivado de la activación de la sintasa de NO endotelial (eNOS). Este tipo de técnicas y modelos fisiológicos nos han permitido evaluar el perfil fisiológico de las AgNPs así como estudiar sus efectos en el sistema cardiaco en condiciones de diabetes e hipertensión. Bajo esas condiciones patológicas, se observó que las AgNPs generan toxicidad cardiaca al incrementar el estrés oxidativo y dañar las fibras musculares de corazón, y, en consecuencia, generar la pérdida de la función cardiaca (Rosas-Hernández *et al.*, 2009; González *et al.*, 2011 y 2016; Ramírez-Lee, *et al.*, 2017^a y 2018).

Por otro lado, y a diferencia de los efectos observados a nivel vascular, en anillos aislados de tráquea (estructura que forma parte del SR), se demostró que AgNPs poseen un efecto contráctil similar al ejercido por la acetilcolina (ACh) en este sistema. Además, el evento contráctil estimulado por AgNPs depende de la activación del receptor muscarínico de ACh y a la generación de NO, que fue 25 veces superior en comparación con su control (sin tratamiento con AgNPs). Considerando que el músculo liso de vías aé-

reas (MLVA) es el blanco celular determinante del tono de las vías respiratorias, y tomando en cuenta que el primer enfoque experimental sugiere que las AgNPs podrían tener acciones sobre el MLVA, la exposición directa de células de MLVA a AgNPs en la caracterización de sus acciones en el SR. Los resultados a nivel celular indicaron que AgNPs exhiben un efecto anti-proliferativo asociado con la activación del receptor muscarínico de ACh y con la generación de NO derivado de la activación de la sintasa de óxido nítrico inducible, capaz de mediar efectos citotóxicos y citostáticos del sistema inmune (Ramírez-Lee *et al.*, 2014). En esta investigación a nivel del SR y SCV, es importante destacar que los efectos inducidos por las AgNPs dependen del blanco celular, tisular y orgánico. Estas acciones nos permitirán integrar un panorama general acerca del comportamiento o perfil fisiológico de las AgNPs (u otros NMs), y, en consecuencia, tomar de decisiones sobre los futuros experimentos a realizar. Los trabajos actuales y futuros en nuestro grupo de investigación permitirán complementar los resultados previos y establecer una relación con la información de otros estudios, por ejemplo, cultivos celulares, determinaciones moleculares y modelos de estudio *in vivo* (figura 3).

La figura 3 exhibe el esquema representativo que muestra la secuencia de enfoques fisiológicos en el estudio de las AgNPs, desde un sistema de tejido aislado; vasos (aorta) y tráquea, seguido por su evaluación en corazón aislado y perfundido de rata. Posteriormente se describe el estudio de los mecanismos de acción en cultivos celulares específicos como células endoteliales de vasos coronarios y músculo liso de tráquea. Las acciones de las AgNPs sobre el sistema respiratorio (SR) y cardiovascular (SCV) se estudiaron inicialmente en modelos fisiológicos de anillos aislados de aorta y tráquea de rata. Las AgNPs indujeron dos tipos de efectos; bajas concentraciones de AgNPs (0.1-10 $\mu\text{g/ml}$) estimularon la vasoconstricción, en anillos aislados de aorta de rata precontraídos o no con fenilefrina, mientras que con altas concentraciones de AgNPs (50 y 100 $\mu\text{g/ml}$), se observó un efecto vasodilatador dependiente de NO en anillos de aorta precontraídos con fenilefrina. Tanto el efecto contráctil, como vasodilatador inducido por las AgNPs fue dependiente del endotelio (+E), ya que al removerlo (-E), ambas respuestas fueron abolidas. El segundo enfoque seleccionado en la caracterización de las acciones de AgNPs sobre el SCV, fue el corazón aislado y perfundido de Langendorff. En este modelo, también se observó la presencia de dos tipos de efectos, semejantes a los observados en vasos sanguíneos. Estas evidencias mostraron que el endotelio (E) juega un papel importante en las acciones vasculares de AgNPs, considerando que las células endoteliales (CE) participan en la modulación del tono vascular, el tercer enfoque experimental incluyó la exposición directa de CE de vasos coronarios (CEC) a AgNPs, evidenciando que bajas concentraciones de AgNPs disminuyeron la viabilidad celular, mientras que altas concentraciones estimularon la proliferación celular ligada a la generación de NO de-

FIGURA 3. Efecto de las nanopartículas de plata (AgNPs) de 37.5 nm en el sistema cardiovascular y respiratorio.



Fuente: Imagen realizada con base en lo reportado por Rosas-Hernández *et al.*, 2009; González *et al.*, 2011 y 2016; Bell *et al.*, 2011; Ramírez-Lee *et al.*, 2017a,b y 2018.

rivada de la activación de la sintasa de NO endotelial (eNOS). Por otro lado, en el SR, se demostró en anillos aislados de tráquea, que AgNPs estimularon un efecto contráctil similar al ejercido por la acetilcolina (ACh) en este sistema. Mas aún, el efecto contráctil de las AgNPs fue dependiente de la activación del receptor muscarínico de ACh y de la producción de NO generado por la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Considerando que el músculo liso de vías aéreas (MLVA), es el blanco celular determinante del tono de las vías respiratorias, y tomando en cuenta que el primer enfoque experimental sugiere que las AgNPs podrían tener acciones sobre el MLVA, la exposición directa de células de MLVA a AgNPs consistió en la caracterización celular de sus acciones. Los resultados indicaron y confirmaron que las AgNPs exhiben un efecto anti-proliferativo asociado con la activación del receptor muscarínico de ACh y a la generación de NO dependiente de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Este estudio resalta la importancia del uso de modelos celulares, tisulares y orgánicos con la finalidad de poder tener un panorama general acerca de los efectos de AgNPs en el SR y SCV, que permita y facilite tomar decisiones sobre los futuros estudios a realizar.

Modelos complementarios a los fisiológicos: biosimulación, modelos *in silico*

Debido al creciente uso y aplicación de NMs en productos de consumo y dispositivos biomédicos, así como a la preocupación/incógnita sobre sus efectos adversos/tóxicos, la necesidad de estudiar y evaluar los riesgos a la salud humana, como consecuencia de la exposición a NMs, se ha convertido en un punto crucial en el desarrollo de las diferentes áreas relacionadas con la nanotecnología, principalmente para la nanomedicina. Hasta el momento, la información sobre los niveles de exposición a NMs y rangos de bioseguridad es escasa, lo cual, a su vez, limita la capacidad de establecer y definir los ensayos y pruebas necesarias para la evaluación de las acciones de los NMs en sistemas biológicos (Christensen *et al.*, 2010). Por este motivo, el empleo de modelos experimentales que simulen las interacciones de los NMs con sistemas biológicos ha cobrado relevancia en los últimos años (Bachler *et al.*, 2013). Un ejemplo claro es el modelo farmacocinético con base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés *physiologically based pharmacokinetics*), el cual consiste en un método que estructura y contextualiza los datos disponibles a través de programas computacionales, sin necesidad de realizar experimentos (Bachler *et al.*, 2013; Meek *et al.*, 2013). PBPK establece una relación entre la dosis externa de NMs y las concentraciones internas orgánicas, sanguíneas y de excreción (Bachler *et al.*, 2013). De esta manera, PBPK provee información detallada de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) (Reddy *et al.*, 2005) para los NMs en estudio. Gracias a los estudios *in silico* o de biosimulación, es posible reducir el empleo de animales de experimentación, tiempo, recursos financieros, generación de residuos contaminantes y alcanzar el óptimo uso de los resultados acerca de los efectos de los NMs generados hasta la fecha (Bachler, *et al.*, 2013). En particular, para las AgNPs, de las cuales existe una información limitada sobre los productos en los que son utilizadas (Lem *et al.*, 2012), los modelos *in silico* han sido considerados imperativos. Finalmente, estos modelos pueden ser validados con datos independientes y servir como un referente para la exposición humana a NMs a través de diferentes rutas (Bachler *et al.*, 2013).

Referencias

- Bachler, G., Von Goetz, N., Hungerbühler, K. (2013). A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 8: 3365. <https://doi.org/10.2147/IJN.S46624>
- Basak Engin, A., Neagu, M., Golokhvast, K., Tsatsakis, A. (2015). Nanoparticles and endothelium: An update on the toxicological interactions. *FARMACIA*, 63(6): 792. http://www.revistafarmacia.ro/201506/art-02-Tsatsakis_792-804.pdf
- Bekersky, I. (1983). Use of the isolated perfused kidney as a tool in drug disposition studies. *Drug Metabolism Reviews*, 14(5): 931. <https://doi.org/10.3109/03602538308991417>

- Bekersky, I., Fishman, L., Kaplan, S. A., Colburn, W. A. (1980). Renal clearance of salicylic acid and salicyluric acid in the rat and in the isolated perfused rat kidney. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 212(2): 309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351644>
- Bell, R. M., Mocanu, M. M., Yellon, D. M. (2011). Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 50(6): 940. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.02.018>
- Cameron, J. N. (1986). *Principles of physiological measurement*, Academic Press, Estados Unidos de America, 278. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-156955-6.50020-7>
- Christensen, F. M., Johnston, H. J., Stone, V., Aitken, R. J., Hankin, S., Peters, S., Aschberger, K. (2010). Nano-silver – feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*, 4(3): 284. <https://doi.org/10.3109/17435391003690549>
- Chuang, K.-J., Lee, K.-Y., Pan, C.-H., Lai, C.-H., Lin, L.-Y., Ho, S.-C., (2016). Effects of zinc oxide nanoparticles on human coronary artery endothelial cells. *Food and Chemical Toxicology*, 93: 138 . <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.008>
- Dhein, S. (2005). *Practical methods in cardiovascular research: The Langendorff Heart*. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/b137833>
- Dong, J., Ma, Q. (2015). Advances in mechanisms and signaling pathways of carbon nanotube toxicity. *Nanotoxicology*, 9(5): 658. <https://doi.org/10.3109/17435390.2015.1009187>
- Epstein, F. H., Brosnan, J. T., Tange, J. D., Ross, B. D. (1982). Improved function with amino acids in the isolated perfused kidney. *The American Journal of Physiology*, 243(3): F284. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1982.243.3.F284>
- European Comission (2012). *Types and uses of nanomaterials, including safety aspects. Communities*. Bruselas. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nano-technology/docs/swd_2012_288_en.pdf
- Gaffet, E. (2011). Nanomaterials: A review of the definitions, applications, health effects. How to implement secure development. *HAL archives-ouvertes.fr*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00598817>
- Galanzha, E. I., Tuchin, V. V., Zharov, V. P. (2007). Advances in small animal mesentery models for in vivo flow cytometry, dynamic microscopy, and drug screening. *World Journal of Gastroenterology*, 13(2): 192. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I2.192>
- Ge, G., Wu, H., Xiong, F., Zhang, Y., Guo, Z., Bian, Z., Xu, J., Gu, C., Gu, N., Chen, X., Yang, D. (2013). The cytotoxicity evaluation of magnetic iron oxide nanoparticles on human aortic endothelial cells. *Nanoscale Research Letters*, 8(1): 215. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-215>
- Gerloff, K., Pereira, D. I., Faria, N., Boots, A. W., Kolling, J., Förster, I., Albrecht, C., Powell, J. J., Schins, R. P. (2013). Influence of simulated gastrointestinal conditions on particle-induced cytotoxicity and interleukin-8 regulation in differentiated and undifferentiated Caco-2 cells. *Nanotoxicology*, 7(4): 353. <https://doi.org/10.3109/17435390.2012.662249>

- González, C., Salazar-García, S., Palestino, G., Martínez-Cuevas, P. P., Ramírez-Lee, M. A., Jurado-Manzano, B. B., Rosas-Hernández, H., Gaytán-Pacheco, N., Martel, G., Ali, S. F. (2011). Effect of 45nm silver nanoparticles (AgNPs) upon the smooth muscle of rat trachea: Role of nitric oxide. *Toxicology Letters*, 207(3): 306. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.09.024>
- Ko, E. A., Song, M. Y., Donthamsetty, R., Makino, A., Yuan, J. X.-J. (2010). Tension measurement in isolated rat and mouse pulmonary artery. *Drug Discovery Today.Disease Models*, 7(3-4):123. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.04.001>
- Lem, K. W., Choudhury, A., Lakhani, A. A., Kuyate, P., Haw, J. R., Lee, D. S., Iqbal, Z., Brumlik, C. J. (2012). Use of nanosilver in consumer products. *Recent Patents on Nanotechnology*, 6(1):60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023078>
- Meek, M. E., Barton, H. A., Bessems, J. G., Lipscomb, J. C., Krishnan, K. (2013). Case study illustrating the WHO IPCS guidance on characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 66(1): 116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.03.005>
- Meiring, J. J., Borm, P. J. A., Bagate, K., Semmler, M., Seitz, J., Takenaka, S., Kreyling, W. G. (2005). The influence of hydrogen peroxide and histamine on lung permeability and translocation of iridium nanoparticles in the isolated perfused rat lung. *Particle and Fibre Toxicology*, 2(3). <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-3>
- Mohamed, S. A., Radtke, A., Saraei, R., Bullerdiek, J., Sorani, H., Nimzyk, R., Karluss, A., Siervers, H. H., Belge, G. (2012). Locally different endothelial nitric oxide synthase protein levels in ascending aortic aneurysms of bicuspid and tricuspid aortic valve. *Cardiology Research and Practice*, 2012, 165957. <https://doi.org/10.1155/2012/165957>
- Ramírez-Lee, M. A., Aguirre-Bañuelos, P., Martínez-Cuevas, P. P., Espinosa-Tanguma, R., Chi-Ahumada, E., Martínez-Castañón, G. A., González, C. (2018). Evaluation of cardiovascular responses to silver nanoparticles (AgNPs) in spontaneously hypertensive rats. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(2): 385. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.013>
- Ramírez-Lee, M. A., Espinosa-Tanguma, R., Mejía-Elizondo, R., Medina-Hernández, A., Martínez-Castañón, G. A., González, C. (2017a). Effect of silver nanoparticles upon the myocardial and coronary vascular function in isolated and perfused diabetic rat hearts. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(8): 2587. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.07.007>
- Ramírez-Lee Manuel, A., Martínez-Cuevas, P. P., Rosas-Hernández, H., Oros-Ovalle, C., Bravo-Sánchez, M., Martínez-Castañón, G. A., González, C. (2017b). Evaluation of vascular tone and cardiac contractility in response to silver nanoparticles, using Langendorff rat heart preparation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(4): 1507. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.01.017>
- Ramírez-Lee, M. A., Rosas-Hernández, H., Salazar-García, S., Gutiérrez-Hernández, J. M., Espinosa-Tanguma, R., González, F. J., Ali, S. F., González, C. (2014).

- Silver nanoparticles induce anti-proliferative effects on airway smooth muscle cells. Role of nitric oxide and muscarinic receptor signaling pathway. *Toxicology Letters*, 224(2): 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.027>
- Reddy, M. B., Yang, R. S. H., Clewell, H. J., Andersen, M. E. (2005). Physiologically based pharmacokinetic modeling: Science and applications. En *Physiologically based pharmacokinetic modeling: Science and applications*. John Wiley & Sons, Hoboken, N.J., Estados Unidos de América. <https://doi.org/10.1002/0471478768>
- Rosas-Hernández, H., Jiménez-Badillo, S., Martínez-Cuevas, P. P., Gracia-Espino, E., Terrones, H., Terrones, M., Hussain, S. M., Ali, S. F., González, C. (2009). Effects of 45-nm silver nanoparticles on coronary endothelial cells and isolated rat aortic rings. *Toxicology Letters*, 191(2-3): 305. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.09.014>
- Silva, B. R., Lunardi, C. N., Araki, K., Biazotto, J. C., Da Silva, R. S., Bendhack, L. M. (2014). Gold nanoparticle modifies nitric oxide release and vasodilation in rat aorta. *Journal of Chemical Biology*, 7(2): 57. <https://doi.org/10.1007/s12154-014-0109-x>
- Sivaraman, A., Leach, J. K., Townsend, S., Iida, T., Hogan, B. J., Stolz, D. B., Samson, L. D., Griffith, L. G. (2005). A microscale in vitro physiological model of the liver: Predictive screens for drug metabolism and enzyme induction. *Current Drug Metabolism*, 6(6): 569-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16379670> <https://doi.org/10.2174/138920005774832632>
- Skrzypiec-Spring, M., Grotthus, B., Szelağ, A., Schulz, R. (2007). Isolated heart perfusion according to Langendorff-Still viable in the new millennium. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 55(2): 113. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2006.05.006>
- Vernetti, L. A., Senutovitch, N., Boltz, R., DeBiasio, R., Ying Shun, T., Gough, A., Taylor, D. L. (2016). A human liver microphysiology platform for investigating physiology, drug safety, and disease models. *Experimental Biology and Medicine*, 241(1): 101. <https://doi.org/10.1177/1535370215592121>
- Wischke, C., Krüger, A., Roch, T., Pierce, B. F., Li, W., Jung, F., Lendlein, A. (2013). Endothelial cell response to (co)polymer nanoparticles depending on the inflammatory environment and comonomer ratio. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84: 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.025>
- Zimmer, H.-G. (1998). The isolated perfused heart and its pioneers. *News in Physiological Sciences*, 13: 203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390791>

Membrana celular y la inespecificidad de las nanopartículas. ¿Hasta dónde puede llegar un nanomaterial dentro de la célula?

Cell membrane and the nonspecificity of nanoparticles. How far can a nanomaterial go into the cell?

A. G. Rodríguez-Hernández,*¹ J. C. Aguilar Guzmán,* R. Vázquez-Duhalt*

ABSTRACT: In this work we review the different mechanisms of interaction of nanoparticles (NPs) with the cell membrane. These mechanisms are so varied that they can even be influenced depending on the type of nanoparticle, its chemical nature, shape and dimensions. Regardless of the entry route of the NPs, both inside the organism and inside the cell, these will trigger different cellular responses. The routes of exposure to the different types of nanoparticles will be as diverse as their applications, putting a controversial issue on the table about the possible effects on the environment and, as a consequence, constitutes a public health problem.

KEYWORDS: nanoparticle, cell membrane, cell membrane receptors.

RESUMEN: En este trabajo hacemos una revisión de los diferentes mecanismos de interacción de las nanopartículas (NPs) con la membrana celular. Estos mecanismos son tan variados que incluso pueden verse influenciados en función del tipo de nanopartícula, su naturaleza química, forma y dimensiones. Sin importar la vía de entrada de las NPs, tanto al interior del organismo, como al interior de la célula, éstas desencadenarán diferentes respuestas celulares. Las vías de exposición a los diferentes tipos de nanopartículas serán tan diversas como lo son sus aplicaciones, poniendo sobre la mesa un tema controversial acerca de los posibles efectos en el ambiente y, como consecuencia, constituye un problema de salud pública.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas, membrana celular, receptores de membrana.

Industria de los nanomateriales en productos de uso común

Los llamados materiales nanoestructurados tanto cerámicos, metálicos, como polímeros o compuestos se caracterizan por poseer dimensiones del orden de nanómetros, lo cual les confieren diferentes propiedades comparado con su

Recibido: 2 de julio de 2017.

Aceptado: 14 de octubre de 2017.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ensenada, Baja California, México.

¹ Autor para correspondencia: (agrodriguez@cryn.unam.mx).

material microestructurado, proporcionándole ventajas tales como una mayor relación área superficial/ volumen. Esta característica les permite, por ejemplo: ser altamente reactivos en diferentes aplicaciones en el área química, o, conferirle una mayor resistencia, en el caso de materiales compuestos con aplicaciones estructurales. Áreas como la medicina, la odontología, la farmacología, la biotecnología, óptica, catálisis, microelectrónica, producción y almacenamiento de energía, industria alimentaria, productos de cuidado personal (pastas dentales, bloqueadores solares, cosméticos), entre muchas otras están siempre en búsqueda de nuevas tecnologías para mejorar el producto final.

Materiales nanoestructurados como el óxido de titanio (TiO_2), que debido a sus propiedades características es el nanomaterial más manufacturado a nivel mundial, es usado como pigmento para pinturas (CI-6 o CI 77891); rellenos en cerámicos, aditivos para alimentos (E-171), productos de uso personal como pasta dental o cremas con filtros UV (Pandurangan, 2016), así como excipientes de medicamentos (RCL-452, RCL-6, RCL-722, RL-11A, RL18, RL91, AT-1 y 3) (Rollerova, 2015). De igual manera, las nanopartículas (NPs) de plata con una producción global anual de aproximadamente 55 toneladas (Piccinno, 2012); son otras NPs ampliamente usadas en diversos productos comerciales debido a su actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral; lo cual ha hecho que se use en múltiples aplicaciones como recubrimientos de dispositivos contraceptivos, aplicaciones en sistemas caseros de purificación y filtración del agua potable, detergentes, textiles, productos cosméticos, pinturas, juguetes, teléfonos, etc. Además, las NPs de plata han demostrado facilitar los procesos de cicatrización por lo que, junto con el efecto antimicrobiano, hacen una excelente opción para su uso en apósitos para lesiones cutáneas (Nair, 2007).

Otro ejemplo son las nanopartículas de carbón que con diversas formas y dimensiones tienen varias aplicaciones, las cuales son utilizadas como materiales de recubrimientos, en microelectrónica, almacenamiento de energía, biotecnología o como rellenos en matrices poliméricas (De Volder, 2013).

Es claro que cada día estamos en contacto directo con una amplia gama de productos que contienen materiales nanoestructurados de diferente naturaleza química, forma y dimensiones. Esto hace también que las vías de exposición a los diferentes tipos de nanopartículas sean tan diversas como lo son sus aplicaciones, poniendo sobre la mesa un tema controversial acerca de los posibles efectos en el ambiente y como consecuencia un problema de salud pública.

Toxicidad de los materiales nanoestructurados

Algunos estudios realizados con materiales nanoestructurados como las NPs de TiO_2 , como el elaborado en 2007 por la compañía Dupont®, en el cual se evaluó su citotoxicidad, se concluye que presentan un bajo potencial de riesgo para la salud, sus descubrimientos son: bajo potencial inflamatorio en pulmones o ligero enrojecimiento reversible de la conjuntiva en animales de

experimentación como ratones y conejos. Sin embargo, en su trabajo mencionan haber observado una inhibición de la actividad mitótica en células de ovario de hámster a $>750\mu\text{g}/\text{mL}$ (Warheit, 2007). A pesar de las múltiples aplicaciones del TiO_2 , los efectos en el medio ambiente, inocuidad y toxicidad son un tema de controversia actual. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado a las NPs de TiO_2 , como posibles agentes carcinogénicos (Grupo 2B) y la European Chemicals Agency abrió la propuesta de clasificar al TiO_2 como carcinogénico (Car 1B) en la Unión Europea (Wallin, 2017), debido a los efectos por su inhalación asociados con una exposición prolongada, para quienes las fabrican o las manipulan durante los diferentes procesos en sus múltiples aplicaciones.

Nanopartículas y sus efectos en la respuesta celular

Son innumerables la cantidad de artículos que han demostrado los efectos y daños en diferentes tipos de células, en contacto con muy diferentes tipos, tamaños y formas de nanopartículas en estudios *in vitro*. Se ha reportado, principalmente, que éstas pueden afectar el potencial de membrana y la función mitocondrial (Hussain, 2005), comprometer la integridad de la membrana celular y afectar la restructuración de los filamentos del citoesqueleto (Mironava, 2010), reducir los niveles de glutatión e incluso incrementar de manera importante los niveles de especies reactivas de oxígeno (Xie, 2011) (Ershova, 2016) (Steyawati, 2014) (Mittal, 2014) (Chairuangkitti, 2013), lo cual puede llevar a las células a apoptosis (Lankoff, 2013) (Mittal, 2014), además de ocasionar alteraciones morfológicas de las células.

En general se ha considerado que las NPs son encapsuladas en vesículas e internalizadas ya sea por mecanismos activos o por penetración pasiva hacia el interior celular. Sin embargo, la internalización no es la única manera por la que las NPs ejercen un efecto en el interior de la célula, pues la interacción de éstas con diferentes receptores de membrana puede desencadenar muy diferentes y variadas vías de señalización intracelular (Shang, 2014).

Membrana celular y los mecanismos de internalización de las NPs

Las NPs pueden entrar al entorno biológico por múltiples vías, tales como la inhalación, la ingesta o en muchos casos, a través de la piel. Una vez dentro, estarán en contacto directo con múltiples y muy variadas biomoléculas, incluyendo proteínas, lípidos, sacáridos, etc. (que se encuentran formando parte de la sangre, la linfa o incluso en los espacios intersticiales e intercelulares), que se adherirán inmediatamente a la superficie de las NPs (formando lo que se conoce como corona) confiriéndole una identidad biológica completamente diferente. Esto hace que la interacción con la membrana celular (MC) se vea influenciada por las variaciones en la especificidad de las NPs,

modificando los mecanismos de internalización y/o activando diferentes vías de señalización intercelular.

La MC es una bicapa de fosfolípidos y diferentes biomoléculas (siendo en su mayoría proteínas), cuya función principal es proteger los organelos celulares aislando del entorno extracelular y controlando la entrada y salida de iones y moléculas, incluidos los materiales nanoestructurados.

De las vías más conocidas y estudiadas para la entrada de las NPs al interior de las células, están los mecanismos activos de internalización: endocitosis, macropinocitosis, fagocitosis y pinocitosis (siendo ésta la más común). Estos mecanismos encapsulan a las NPs en vesículas selectivamente transportadas y se estima que en cada mecanismo está involucrado el tamaño de la partícula, su carga superficial, así como la maquinaria de transporte (Shang, 2014). Sin embargo, se sabe también que existen mecanismos pasivos de internalización en células que no presentan mecanismos de endocitosis como los eritrocitos (Shi-Qiang, 2008).

Por otro lado, también se han reportado diferentes interacciones entre las NPs y proteínas de la MC. Esta interacción puede desencadenar muy variados mecanismos intracelulares, lo cual derivará en diferentes respuestas celulares (Goñi, 2014). Proteínas como la G acopladas a receptores (GPCRs, por su nombre en inglés), los receptores tipo Toll (TLRs) o los canales iónicos son algunos de los ejemplos más representativos.

Internalización por mecanismos activos

Como ya se mencionó anteriormente, los diferentes mecanismos de endocitosis han sido los más estudiados en los cuales se ha visto que existen una gran cantidad de características tanto de la nanopartícula como de la célula (es decir, el tipo de célula y en qué fase de su ciclo celular se encuentra), que influyen en la especificidad del mecanismo de internalización (Shang, 2014), así como la distribución celular (figura 1).

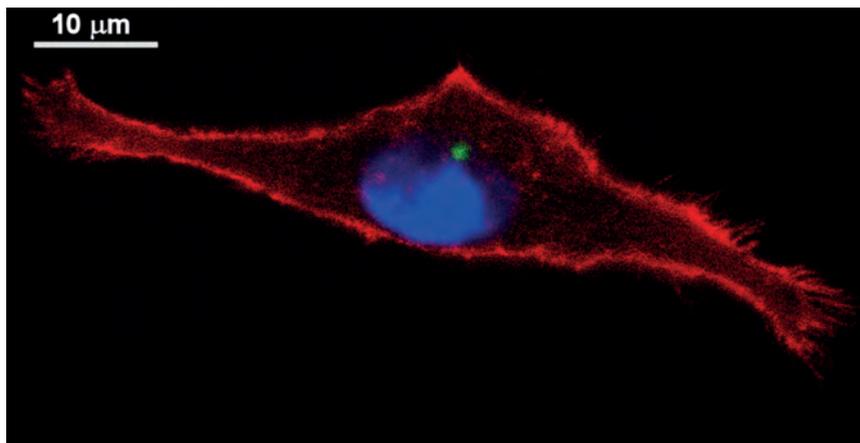
En el caso del tamaño de las NPs, ésta parece que afecta directamente la efectividad del mecanismo de internalización y su cinética, sin dejar a un lado la naturaleza química del mismo. Se ha visto que, en algunos casos, las NPs monodispersas de dimensiones muy pequeñas (entre 1.4-8 nm) (Yang, 2013) (Jiang, 2010) (Tsoli, 2005), se acumulan inicialmente sobre la membrana celular para posteriormente entrar en la célula gradualmente, mientras que a mayor tamaño, como en el caso de las NPs de Au de 45 nm, el mecanismo de internalización es a través de la endocitosis mediada por la clatrina (Mironava, 2010).

Interacción con receptores de membrana celular y señalización intercelular

GPCRS

Hasta el día de hoy se han identificado aproximadamente 800 tipos de proteínas G asociados con receptores (GPCRs) en el humano (Venter, 2001), las cua-

FIGURA 1. Micrografía de una nanopartícula de óxido de silicio con fluoresceína (verde), localizada en el interior de un macrófago (P338D-1) por microscopía confocal. Marcado en rojo: la α -tubulina (DM1A) y en azul el núcleo (DAPI).



Fuente: Rodríguez-Hernández A. G.

les, se sabe, están directamente relacionadas con muy particulares y diferentes mecanismos de señalización celular, como: la percepción de las señales extracelulares que pueden incluir a los protones, pequeñas moléculas o proteínas e iones; ser el blanco de diferentes fármacos (Venkatakrishnan, 2013), o, regular la reorganización tanto de la membrana celular así como de las fibras de actina del citoesqueleto, esto último se debe a que las GPCRs se adhieren directamente con las proteínas Rac1 y Rac2 a la membrana celular (Bigay, 2012).

Dada la amplia gama de señalizaciones vinculadas con la estimulación de las GPCRs, las cuales están directamente relacionadas con el crecimiento, migración y diferenciación de células tanto sanas como tumorales, las convierte en “interruptores moleculares” para el control de vías de señalización intracelular, abriendo una posibilidad de tratamiento con materiales nanoestructurados de diversos padecimientos como el cáncer (Cho, 2008). Muchos trabajos están enfocados en obtener NPs que, además de mejorar la biodistribución del medicamento asociado con el tamaño y propiedades de superficie (las cuales le permiten incrementar el tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo), mantengan su alta afinidad celular pero, al mismo tiempo, posean una característica de especificidad para un receptor específico (Hild, 2010). Sin embargo, existe la posibilidad de que la gran cantidad de GPCRs cause mutaciones en células normales convirtiéndolas en tumorigénicas si éstas son expuestas a un exceso local de factores antagonistas (Julius, 1989), y, sin dejar de lado que la sobreexpresión de GPCRs está directamente ligada a la proliferación de células cancerosas (Dorsam, 2007).

Autores como O’Hayre, las han considerado como sitio susceptible y oncogénicos, ya que han mostrado la capacidad de transformar el proto-on-

cogen MAS, presentan un exceso de disponibilidad como receptores y que éstas se sobrepresan en muchos tipos de cáncer. En su trabajo, explica que estos receptores han sido ligados directamente con el crecimiento de células tumorales en ciertos tipos de cáncer, pues se ha visto que éstos pueden desencadenar la activación de G α s por acción de COX-2, lo cual puede promover un incremento en la expresión de factores pro-angiogénicos como VEGF, CXCL8 y CXCL5, menciona también que una inadecuada activación del complejo GPCRs/proteína G, puede ocasionar una señalización que puede ocasionar el inicio de un tumor, así como la progresión y metástasis del mismo [O'Hayre 2014].

TLRS

Los TLRs, son receptores de reconocimiento de patrones con una función única y esencial en la inmunidad animal. Estudios recientes han demostrado que los TLRs tienen un papel crucial en el reconocimiento de la firma molecular de infecciones microbianas, induciendo diferentes vías de señalización (Appelquist, 2002). Y, no hace mucho, se descubrió que este receptor es sumamente necesario al iniciar la respuesta inmune de los macrófagos al estar en presencia de nanopartículas (Ho, 2013). Al parecer, los macrófagos son propensos a volverse disfuncionales si aumenta la carga de nanopartículas en su interior. Esto puede deberse a la sensibilidad de los macrófagos a ligeras variaciones en su entorno por su propia naturaleza, relacionada con su actividad fagocítica como célula involucrada en la respuesta inmunitaria innata (Eidukaite, 2004). Además, Roy y colaboradores observaron el comportamiento de los receptores TLRs ante la presencia de nanopartículas de zinc, en el cual se demostró que las nanopartículas indujeron una respuesta inflamatoria (Roy, 2014).

Canales iónicos

Todas las células vivas tienen un potencial de membrana inherente que está determinado por la permeabilidad iónica y se encuentra modulada mediante procesos que incluyen: estimulación eléctrica o agonista, canales iónicos y cambios en las concentraciones iónicas intracelulares frente a extracelulares. Además, el potencial de membrana en sí mismo puede controlar una cantidad de vías intracelulares, incluida la concentración de iones de calcio intracelular, el ciclo celular y la proliferación celular frente a la apoptosis; cada uno es importante no sólo para la estructura y la función de la célula normal, sino también en la progresión de las enfermedades, especialmente del cáncer (Monteith, 2007).

En un estudio, se observó que las nanopartículas de oro producen despolarización de la membrana e incrementan la concentración de iones de calcio por el aumento en el flujo de estos iones y la participación en la liberación de reservas intracelulares de Ca²⁺ (por ejemplo, a través de los canales del receptor IP3 del retículo endoplásmico). Estos cambios pueden dar como

resultado un aumento de apoptosis y una disminución de la proliferación celular, según el tipo de célula. La modulación adicional de la apoptosis y la proliferación puede implicar efectos directos de las nanopartículas en los mecanismos de señalización intracelular (Arvizo, 2010).

Localización de las NPs en diferentes organelos celulares

Las NPs, una vez internalizadas, pueden tomar diferentes rutas dentro de la célula. Por ejemplo, los puntos cuánticos (nanoestructura semiconductor), al interactuar con macrófagos humanos son endocitados rápidamente, posteriormente son dirigidos por el transporte citoplasmático activo al núcleo, al cual ingresan mediante los complejos de poro nuclear hasta llegar al nucleosoma en donde se acumulan (Nabiev, 2007). Además, en la Universidad de Beira Interior, en Portugal, se acaba de realizar un estudio en el cual se da seguimiento a moléculas de ADN con un ligando de nanopartículas de carbonato de calcio para un estudio relacionado con el transporte de fármacos, dando como resultado la acumulación de nanopartículas en citosol, lisosomas e inclusive mitocondrias (Costa, 2017). Incluso se han encontrado NPs de Au con dimensiones de 1.4 nm, incluidas en el núcleo de células MV3 y BLM (metastásicas de melanoma) adheridas a la cadena de ADN (Tsoli, 2005).

Conclusiones

Sin importar la vía de entrada de las NPs, tanto al interior del organismo, como al interior de la célula, es muy importante dejar en claro que éstas desencadenarán diferentes respuestas celulares, que dañarán diferentes organelos, desde la pérdida de sus funciones básicas, la pérdida de su integridad estructural, pudiendo incluso llegar hasta el ADN y desencadenar diferentes vías de señalización intracelular como el mecanismo de apoptosis.

En el caso del uso de las NPs como nanovehículos para el tratamiento de muy diversos y variados padecimientos, incluidos tipos de cáncer (cáncer de mama, leucemia, cáncer de colon), éstas han mostrado una gran efectividad, al ver que pueden afectar estas células; sin embargo, su especificidad (para estas células) es un tema controversial, ya que todos los receptores de membrana en los cuales se ha estudiado la interacción de las NPs existen tanto en células normales como en las afectadas por estas enfermedades. Y hay la probabilidad de que una interacción no deseada con diferentes receptores de membrana, pudiese desencadenar diversas vías de señalización intracelular, pudiendo ocasionar la iniciación, progresión y/o metástasis de un tumor (O'Hayre, 2014) (Lappano, 2012).

Organismos internacionales, como el Center for International Environmental Laws (CIEL, por sus siglas en inglés), han puesto sobre la mesa la innegable necesidad de profundizar en la evaluación del riesgo a la salud vinculado con la nanotecnología. En Latinoamérica, México es el segundo país

en investigación y desarrollo (I+D) en nanotecnologías después de Brasil, entre 2000 y 2012 se publicaron cerca de 4,500 artículos en el área y se estiman 188 empresas que trabajan y/o investigan en el tema (INEGI, 2013; Záyago, 2015), por lo tanto, es necesario establecer una normativa para aplicaciones de los nuevos materiales nanoestructurados en productos de uso común, así como en el manejo de sus residuos.

Referencias

- Applequist S. E., Wallin R. P., Ljunggren H. G. (2002). Variable expression of Toll-like receptor in murine innate and adaptive immune cell lines. *Int Immunol*, sept., 14(9): 1065-74. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxf069>
- Arvizo, R. R., Miranda, O. R., Thompson, M. A., Pabelick, C. M., Bhattacharya, R., Robertson, J. D. y Mukherjee, P. (2010). Effect of nanoparticle surface charge at the plasma membrane and beyond. *Nano letters*, 10(7): 2543-2548. <https://doi.org/10.1021/nl101140t>
- Bigay Joelle y Antony Bruno (2012). Curvature, lipid packing and electrostatics of membrane organelles: Defining cellular territories in determining specificity. *Developmental Cell*, 23(13): 886-895. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.10.009>
- Chairuangkittia P., Lawanpraserta S., Roytrakulb S., Aueviriyavitc S., Phummiratchd D., Kulthongc K., Chanvorachotea P., Maniratanachote R. (2013). Silver nanoparticles induce toxicity in A459 cells via ROS-dependent and ROS-independent pathways. *Toxicity in vitro*, 27(1): 330-338. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.08.021>
- Cho K., Wnag X., Nie S., Chen Z., Shin D. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(5): 1310-1316. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1441>
- Costa, D., Costa, C., Caldeira, M., Cortes, L., Queiroz, J. A., y Cruz, C. (2017). Targeting of cellular organelles by fluorescent plasmid DNA nanoparticles. *Biomacromolecules*, 18(9): 2928-2936. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00877>
- De Volder *et al*, Carbon nanotubes: Present and future commercial applications. (2013) *Science*, 339: 535-539. <https://doi.org/10.1126/science.1222453>
- Dorsam R.T., Gukind J.S. (2007). G-protein coupled receptors and cancer. *Nature reviews cancer*, 7: 79-94. <https://doi.org/10.1038/nrc2069>
- Eidukaite A., Tamosiunas V. (2004). Endometrial and peritoneal macrophages: Expression of activation and adhesion molecules. *Am. J. Reprod. Immunol.*, ag., 52(2): 113-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00201.x>
- Ershova E. S., Sergeeva V. A., Chausheva A. I., Zheglo D. G., Nikitina V. A., Smirnova T. D., Kameneva L. V., Porokhovnik L. N., Kutsev S. I., Troshin P. A., Voronov I. I., Khakina E. A., Kostyuk S. V. (2016). Toxic and DNA damaging effects of a functionalized fullerene in human embryonic lung fibroblasts. *Mutational Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 85: 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.05.004>

- Goñi F. M. (2014). The basic structure and dynamics of cell membranes: An update of the Singer-Nicolson model. *Biochemica et Biophysica Acta*.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.01.006>
- Hild W., Pollinger K., Caporale A., Cabrele C., Keller M., Pluym N., Buschauer A., Rachel R., Tessmat J., Breunig M., Geopfeirch A., G. (2010). Protein-coupled receptors function as logic gates for nanoparticles binding and cell uptake. *PNAS*, 8(107): 23, 10667-10672. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912782107>
- Hussain S.M. Hess K.L. Gearthart J.M., Geis K.T. Schlager J.J., (2005). *In vitro* toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.06.034>
- Julius David, Livelli Thomas, Jessel Thomas M. y Axel Richard (1989). Ectopic expression of the serotonin 1c receptor and the triggering of malignant transformation. *Science*, 244, 1057-1062. <https://doi.org/10.1126/science.2727693>
- Lankoff A., Arabski M., Wegierek-Ciuk A., Kruszewski M., Lisowska H., Banasik-Nowak A., Rozga-Wijas K., Wojewodzka M., Slomkowski S. (2013). Effect of surface modification of silica nanoparticles on toxicity and cellular uptake by human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Nanotoxicology*, 7(3): 235-250.
<https://doi.org/10.3109/17435390.2011.649796>
- Mironava T., Hadjiargyrou M., Simon M., Jurukovski V. (2010). Gold nanoparticles cellular toxicity and recovery: Effect of size, concentration and exposure. *Nanotoxicology*, 4(1): 120-137.
<https://doi.org/10.3109/17435390903471463>
- Mittal S and Pandey A. (2014). Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: Role of ROS mediated DNA damage and apoptosis. *BioMED Research International*, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2014/891934>
- Monteith, G. R.; McAndrew, D.; Faddy, H. M.; Roberts-Thomson, S. J. (2007). *Nature Reviews Cancer*, (7), 519-530.
- Nabiev, I.; Mitchell, S.; Davies, A.; Williams, Y.; Kelleher, D.; Moore, R.; Gun'ko, Y. K.; Byrne, S.; Rakovich, Y. P.; Donegan, J. F. et al. (2007). Nonfunctionalized nanocrystals can exploit a cell's active transport machinery delivering them to specific nuclear and cytoplasmic compartments. *Nano Lett.*, 7: 3452-3461
<https://doi.org/10.1021/nl0719832>
- Nair L. S., Laurencin C. T. (2007). Silver nanoparticles: Synthesis and therapeutic applications. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 3: 301-316.
<https://doi.org/10.1166/jbn.2007.041>
- O'Hayre M., Degese M. S., Gutkind S. J. (2014). Novel insights into G protein and G protein-coupled receptor signaling in cancer. *Current Opinion in Cell Biology*, 27: 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2014.01.005>
- Pandurangan M. et al. (2016). *In vitro* therapeutic potential of TiO₂ nanoparticles against human cervical carcinoma cells. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 171: 293-300.
<https://doi.org/10.1007/s12011-015-0551-9>
- Piccinno F. et al. (2012). Industrial production quantities and uses of ten engineered nanomaterials in Europe and the world. *Journal Nanoparticles Res.*, 14: 1109.
<https://doi.org/10.1007/s11051-012-1109-9>

- Rollerova E. *et al.* (2015). Titanium dioxide nanoparticles: Some aspects of toxicity/ focus on the development. *Endocr Regul*, 49(2): 97-112.
https://doi.org/10.4149/endo_2015_02_97
- Roy, R., Singh, S. K., Das, M., Tripathi, A. y Dwivedi, P. D. (2014). Toll-like receptor 6 mediated inflammatory and functional responses of zinc oxide nanoparticles primed macrophages. *Immunology*, 142(3): 453-464.
<https://doi.org/10.1111/imm.12276>
- Setyawati M. I., Yuan X., Xie J., Leong D. T. (2014). The influence of lysosomal stability of silver nanomaterials on their toxicity to human cells. *Biomaterials*, 35(25): 6707-6715. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.05.007>
- Shang Li, Nienhaus Karin y Nienhaus Gerd Ulrich (2014). Engineered nanoparticles interacting with cells: Size matters. *Journal of Nanobiotechnology*, 12: 5.
<https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-5>
- Shi-Qiang L., Rong-Rong Z., Meng X., Xiao-Yu S., Si-De Y., Shi-Long W. (2008). Nanotoxicology of TiO₂ nanoparticles to erythrocyte *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 3626-3631. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.09.012>
- Venkatakrishnan A. J., Dupui Xavier, Lebon Guillaume, Tate Christopher G., Schertler Gebhard., Babu M. Madan (2013). Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 494: 185-194.
- Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., Li P. W., Mural R.J., Sutton G. G., Smith H. O., Yandell M., Evans C. A., Holt R. A. *et al.* (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291: 1304-1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
- Wallin H. *et al.* (2017). Surface modification does not influence the genotoxic and inflammatory effects of TiO₂ nanoparticles after pulmonary exposure by installation in mice. *Mutagenesis*, 32: 47-57.
<https://doi.org/10.1093/mutage/gew046>
- Warheit D. B. *et al.* (2007). Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicology Letters*, 171(3): 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.04.008>
- Xie Y., Williams N. G., Tolic A., Chrisler W., Teeguarden J. G., Maddux B., Pounds J. G., Laskin A., Orr G. (2011). Aerosolized ZnO nanoparticles induce toxicity in alveolar Type II epithelial cells at the air-liquid interface. *Toxicological Science*, 125(2): 450-461. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr251>
- Záyago L. *et al.* (2015). ¿Se estudian los riesgos de los nanomateriales en México? *Temas de Ciencia y Tecnología*, 19(56): 17-27.

Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?*

Molecular patterns associated with pathogens: Heroes or villains in nanomedicine?

Luz María López Marín,** Carlos Manuel Valdemar Aguilar***

RESUMEN: En nanomedicina, el destino de nanopartículas al interior de un organismo se encuentra fuertemente influenciado por la respuesta del hospedero. Para muchas aplicaciones biomédicas el reconocimiento de nanopartículas por el sistema inmune constituye uno de los principales problemas: los glóbulos blancos reconocen agentes extraños (incluyendo nanopartículas) y son capaces de destruirlos en el plazo de unos cuantos segundos. Por el contrario, un creciente número de intervenciones terapéuticas se basa en la activación del sistema inmune, cuya disfunción es causa de muchas enfermedades, tales como infecciones y cáncer. Mediante la nanotecnología es posible incidir en la activación de la respuesta inmune. En este artículo se presenta un breve panorama del sistema inmune, con énfasis en la activación de la respuesta inmune innata. Las moléculas microbianas conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos son presentadas en dos contextos opuestos, por un lado como factores indeseables durante la fabricación de medicamentos, y, por otro, como una oportunidad para el desarrollo de nanovacunas de alta eficacia.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas, nanomedicina, activación de respuesta inmune, nanovacunas.

ABSTRACT: In nanomedicine, the fate of nanoparticles inside a body is strongly influenced by the host response. For many biomedical applications, recognition of nanoparticles by the immune system is a major problem: white cells detect foreign agents (including nanoparticles) and may destroy them in just a few seconds. In contrast, a growing number of therapeutic interventions are based on the activation of the immune system, whose despair is at the basis of many diseases, such as infections and cancer. Through nanotechnology it is possible to impact on immune activation. In this article, microbial molecules known as pathogen-associated-molecular-patterns will be introduced in two distinct contexts, on one side as undesirable factors during the production of pharmaceuticals, on another, as novel opportunities for the development of highly efficient nanovaccines.

KEYWORDS: nanoparticles, nanomedicine, activation of immune response, nanovacunas.

Recibido: 25 de noviembre de 2017.

Aceptado: 12 de marzo de 2018.

* El trabajo ha recibido financiamiento de la Universidad Nacional Autónoma de México: proyecto PAPIIT IT200615 (DGAPA), y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT): proyecto PDCPN2013-1/214076.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Departamento de Nanotecnología. Querétaro, México.

Autor para correspondencia: (lmlm@unam.mx).

*** Universidad La Salle Laguna. Durango, México.

Introducción

Todo es veneno, nada es sin veneno.

Solo la dosis hace el veneno

Paracelso

Una de las áreas que más retos impone a la nanotecnología es la de las ciencias biomédicas. En un organismo, cada fenómeno ocurre en la escala del nanómetro, es decir, en el orden de 10^{-9} m, que equivale a la millonésima parte de un milímetro. Aunque estas dimensiones invisibles a nuestros ojos pudieran parecernos fuera de nuestro contexto habitual, es un hecho que cada una de nuestras células está compuesta de estructuras nanométricas, y que es precisamente en esta escala que ocurren las interacciones en cada una de ellas (Jain, 2008). Resulta así que no solamente el control de nanoestructuras es imprescindible para incidir en un fenómeno celular, sino que las células constituyen una fuente de inspiración para las nanociencias, y han dado lugar a materiales bioinspirados, es decir, materiales inspirados en estructuras biológicas, así como a materiales biomiméticos, los cuales imitan estructuras y funciones biológicas. Las nanopartículas para fines farmacéuticos pueden ser administradas a través de una variedad de rutas, incluyendo la vía oral, la intravenosa, la intramuscular y la intradérmica. Uno de los principales retos para la entrega de fármacos es el direccionamiento en el blanco adecuado, esto es, en el órgano, tejido y sitio de acción específicos. En un organismo, el direccionamiento de células y sustancias es un hecho cotidiano. Hormonas, vesículas extracelulares y otras sustancias, tales como mediadores de inflamación, viajan por el torrente sanguíneo a velocidades que, en el cuerpo humano, van de 0.1 – 30 cm/seg (McCall, 2010) donde, a pesar de su largo trayecto, son capaces de dirigirse a sitios precisos. La manera en que tal especificidad ocurre es a través de interacciones moleculares de muy alta afinidad, por ejemplo, de una enzima con su ligando, o de una hormona con su receptor. No sin sorpresa, la explotación de interacciones biológicas ha constituido una de las principales estrategias de direccionamiento para un nanomedicamento. Pero durante su trayecto al sitio diana, las nanopartículas deben enfrentarse con uno de los principales sistemas de un organismo: su sistema de defensa o sistema inmune. Dentro de un animal, cualquier agente extraño, tal como una bacteria o una nanopartícula serán reconocidas como una sustancia extraña, y bastarán unos cuantos segundos para que tales agentes sean destruidos a través del sistema inmune (Sompayrac, 2012; Puntos y Saldaña, 2015). Más aún, las células encargadas de reconocer lo extraño podrían salirse de control, activarse de manera exacerbada y conducir a una respuesta inflamatoria capaz de acarrear efectos letales para el individuo (Peri *et al.*, 2012). Debido a ello, con el diseño de nanopartículas se busca con frecuencia el camuflaje, es decir, el recubrimiento de partículas de tal manera que su paso por el organismo pueda permanecer inadvertido por parte del sis-

tema inmune hasta llegar al blanco. A la fecha, se han desarrollado distintos recubrimientos para el camuflaje de nanopartículas (López Marín *et al.*, 2013). La manera más comúnmente utilizada para camuflajear nanopartículas es el uso de polímeros altamente hidrofílicos, como el polietilenglicol, los cuales generan un impedimento estérico entre nanopartículas y células del sistema inmune. En contraste, otra de las acciones a buscar en un nanomedicamento corresponde a la acción de activar la respuesta inmune de manera deliberada. Por ejemplo, la activación de la respuesta inmune resulta sumamente útil para fines de vacunación (Karch, Burkhard, 2016), o bien en el marco de una inmunoterapia contra el cáncer (Kim *et al.*, 2017). Por último, en cualquiera de ambos casos, los nanomedicamentos deben estar exentos de toxicidad, tanto a nivel celular como organizmico. Sin embargo, algunas veces una misma sustancia es capaz de tener tanto efectos positivos y negativos en un organismo. En este artículo hablaremos de una clase de ligandos con carácter dual en nanomedicina, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS, por sus siglas en inglés). Los describiremos a fin de dar cuenta de su carácter tóxico, pero también por su potencial como potentes activadores de la respuesta inmune, y del uso emergente que esto último conlleva para la producción de nanovacunas.

¿Cómo es la respuesta de defensa en contra de organismos patógenos?

Sistemas de defensa en contra de agentes dañinos han sido necesarios en todos los organismos vivos. Las bacterias, por ejemplo, están dotadas de enzimas que son capaces de destruir el DNA de virus invasores, inactivándolos ya sea de manera generalizada (es decir, con rupturas sobre casi cualquier DNA foráneo) (Kelly y Smith, 1970), o bien mediante un sistema de “memoria molecular”, el cual reconoce específicamente el DNA de virus que han tenido contacto previo con la bacteria para luego fragmentarlo (Barrangou *et al.*, 2007).

En organismos vertebrados, incluyendo el humano, ocurren también mecanismos de defensa de dos tipos: uno de ellos actúa de manera inmediata, específicamente a través de actores moleculares que se encuentran dispuestos de manera innata, y un segundo tipo de respuesta corresponde a eventos en donde el individuo es capaz de prepararse para infecciones contra un agente en particular. A este último tipo de respuesta se le llama respuesta inmune adquirida y, a pesar de ser sumamente compleja, fue la primera de estas dos respuestas en ser puesta en evidencia. Corría la última década del siglo XIX cuando Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato descubrieron que los animales previamente expuestos a una bacteria patógena producían en su sangre sustancias capaces de neutralizar las toxinas producidas por ese mismo microbio (Kaufmann, 2017). A dichas sustancias neutralizantes se les denominó anticuerpos, y pronto quedó demostrado que

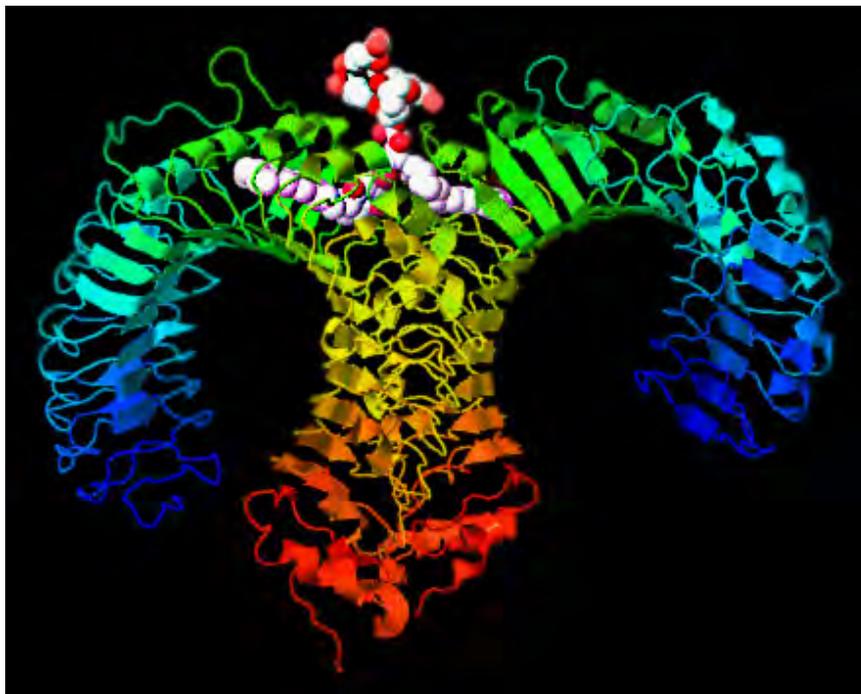
Los anticuerpos eran sustancias capaces de neutralizar el mismo agente patógeno si se transferían de un individuo a otro, lo que fue llamado seroterapia (Kaufmann, 2017). Actualmente se sabe que los anticuerpos (así como otras respuestas específicas hacia patógenos) se producen únicamente al contacto del individuo ante las sustancias capaces de desencadenar esa respuesta inmune (o antígenos). La respuesta inmune de esta categoría, esto es, la respuesta inmune adquirida, ha dado pie a una gran variedad de desarrollos tecnológicos. Un ejemplo es el uso de anticuerpos que, inmovilizados sobre nanopartículas, son utilizados para direccionar éstas hacia un sitio u órgano en particular (Pietersz *et al.*, 2017). Hasta fines del siglo pasado, la inmunidad adquirida había dominado prácticamente todos los estudios y aplicaciones en inmunología. Sin embargo, ahora sabemos que la respuesta inmune adquirida no apareció evolutivamente sino cientos de millones de años después de que organismos multicelulares habían comenzado a poblar el planeta, defendiéndose ya de agentes infecciosos (Flajnik y Du Pasquier, 2004; Cooper y Herrin, 2010; Buchmann, 2014). La estrategia general de esa respuesta, en donde no se requiere de una preparación previa, consiste en el despliegue de receptores (de manera innata) dedicados a detectar moléculas distribuidas en muchos microorganismos a la vez. Curiosamente, aunque el hecho de conferir protección ante múltiples infecciones representa una gran ventaja, hasta ahora poco se ha explotado este tipo de respuesta en nanomedicina. Y es que el sistema inmune innato es un actor que no fue puesto en evidencia sino hasta fines del siglo XX (Medzhitov *et al.*, 1997).

El sistema inmune innato: un combate inmediato ante el peligro

Como muchos otros descubrimientos, las bases de lo que hoy conocemos como sistema inmune innato salieron a la luz por serendipia. A finales del siglo pasado se investigaba el rol de un gen llamado *toll* sobre el desarrollo embrionario de uno de los modelos animales más utilizados en biología, la mosca de la fruta o *Drosophila melanogaster*. Se observó entonces que al producirse mutaciones del gen *toll*, la ausencia de la proteína correspondiente provocaba en el insecto una susceptibilidad muy exacerbada ante infecciones por hongos. Es decir que, en *Drosophila*, la proteína Toll correspondía a una molécula involucrada en el sistema de defensa de la mosca. En efecto, pronto se sabía que Toll es una sustancia capaz de inducir inflamación, y que promueve una respuesta eficaz en contra de infecciones (Belvin y Anderson, 1996). Además, poco después se encontró que Toll cuenta con proteínas homólogas en el humano que funcionan de manera similar: localizadas en la superficie de células del sistema inmune, las proteínas tipo Toll (o TLRs, del inglés *Tol-like receptors*) monitorean señales de peligro y, al quedar ambas partes acopladas, se desencadena una cascada de eventos intracelulares que

terminan por activar genes e inducir la producción de proteínas pro-inflamatorias, es decir, activan procesos destinados a destruir una sustancia extraña (Medzhitov *et al.*, 1997). Los receptores de la respuesta inmune innata no se restringen a los TLR. Se ha identificado toda una variedad de receptores que, en conjunto, son denominados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés *pattern recognition receptors*). Los hay anclados a biomembranas y secretados a circulación. Entre los principales PRRs se conocen los TLRs, los receptores tipo Nod (NLRs, por sus siglas en inglés), receptores que unen manosas (MBL, DC-SIGN, MR) y los receptores lectina tipo-C (CLRs, del inglés *C-type lectin receptors*) (Akira *et al.*, 2006, Demento *et al.*, 2011, Silva *et al.*, 2017). Como muchas otras interacciones biológicas, los receptores de inmunidad innata se unen a sus ligandos mediante interacciones no covalentes. En la figura 2 se muestra la estructura esquematizada de una proteína tipo Toll acoplada a su ligando, un lipoglicano de bacterias.

FIGURA 1. La interacción entre un receptor de reconocimiento de patrones (PRR) en una célula inmune y un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) ocurre por autoensamblaje molecular.



En esta imagen se esquematiza la estructura 3D de un PRR, la proteína TLR-4 (representada en colores) acoplada a un lipopolisacárido de bacterias Gram negativas (un PAMP), con átomos simbolizados por esferas blancas y rojas. Los TLRs son proteínas que atraviesan la membrana y, luego de la interacción con su ligando en la superficie celular, transmiten una señal al interior de la célula a través de cambios estructurales en su dominio intracelular (aquí no mostrado).

Fuente: Imagen obtenida del portal educativo de uso libre PDB-101 (Berman *et al.*, 2000).

Estructura, distribución y toxicidad de los PAMPS

¿Y si esta mezcla no funciona en absoluto?...

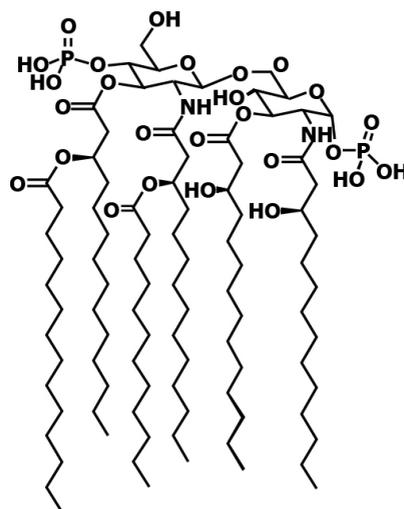
¿Qué pasaría si se tratara de un veneno?

Romeo y Julieta, W. Sheakespeare

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) no pertenecen a un solo tipo de estructuras moleculares. Los hay que corresponden a lípidos glicosilados, a lipofosfoglicanos, a oligonucleótidos (CpG DNAs, dsRNAs), lipoglicanos, glicanos, proteínas y péptidos (Akira *et al.*, 2006, Demento *et al.*, 2011, Silva *et al.*, 2017). Por otro lado, la dilucidación de PAMPS constituye un área en desarrollo continuo, en la que frecuentemente se reportan nuevas moléculas capaces de ser reconocidas por receptores de la respuesta inmune innata. Ejemplos de ello son los hallazgos de parches de membranas microbianas que actúan como PAMPS, pero de los que aún se desconoce su identidad (Basto *et al.*, 2012), o la descripción de que varias proteínas del virus de inmunodeficiencia humana son reconocidas como PAMPS (Lee, 2013).

Los primeros PAMPS en ser identificados fueron polisacáridos con motivos lipídicos de bacterias gram negativas. En la figura 2 se muestra la estructura de uno de estos PAMPS, también conocidos como lipopolisacáridos (LPS). Químicamente, dicha estructura es mucho más estable que una proteína o un nucleótido. Resiste al calor moderado y a la desecación, básicamente debido a que su conformación no depende de condiciones específicas en un medio acuoso, como es el caso de moléculas con grupos protonables. La distribución de LPS en el mundo microbiano es muy abundante. Además, los microorganismos Gram negativos se encuentran en prácticamente cualquier lado. Por estas razones, durante la preparación de una formulación farmacéutica es fácil que los LPS aparezcan como productos contaminantes (Bennett y Beeson, 1950), lo cual ha sido también reportado durante la preparación de nanomedicinas (Vallhov *et al.*, 2006). El problema resulta crítico si el producto farmacéutico se destina a una formulación administrada por vía intravenosa, pues la activación del sistema inmune innato en el endotelio vascular podría salirse de control, y llevar al individuo a un choque anafiláctico. Bajo este pano-

FIGURA 2. Estructura típica del motivo estructural reconocido como PAMP en lipopolisacáridos de pared celular de bacterias Gram negativas.



La unión de esta molécula con una proteína TLR4 requiere la presencia de los motivos grasos.

Fuente: Elaboración de los autores.

rama, los PAMPs, y, en particular, los LPS han constituido durante décadas uno de los elementos más temidos en la industria farmacéutica. Por otro lado, sin embargo, la capacidad de estas sustancias para activar el sistema inmune innato constituye un punto muy deseable para el desarrollo de productos tales como sistemas de vacunación o inmunoterapias contra el cáncer.

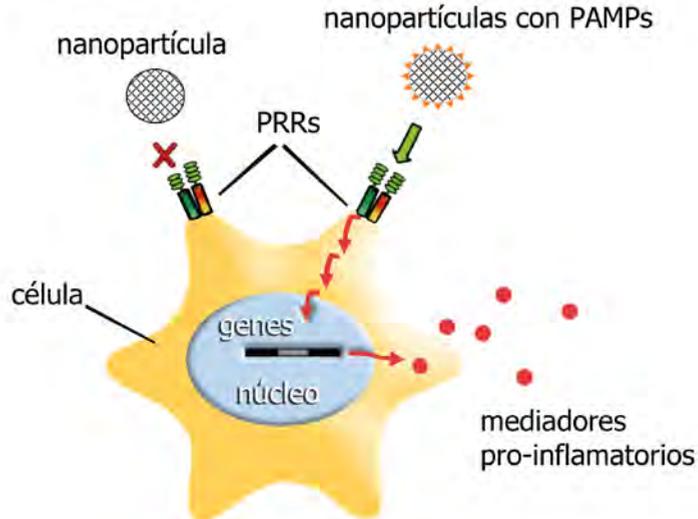
Una de las razones fundamentales para que el sistema inmune innato haya cobrado la gran relevancia que actualmente tiene fue el hallazgo de su función como el único puente que conduce al correcto funcionamiento de la inmunidad de tipo adquirido (Medzhitov y Janeway, 1997). Este concepto ha hecho cambiar por completo las estrategias para el diseño de vacunas, y ha implicado el traslado de los PAMPs desde el banquillo de los acusados, a un importante sitio donde compiten por lugares estelares para desarrollos inmunoterapéuticos. En el siguiente apartado resumiremos cómo el uso de PAMPs en el área de vacunas constituye un área emergente en nanomedicina.

PAMPs y la activación de la respuesta inmune para nanovacunas

La activación del sistema inmune innato representa un elemento esencial para lograr una respuesta inmune integral, por lo cual buscar condiciones para cumplir dicha condición resulta el paso lógico para el desarrollo de vacunas. Gracias a la nanotecnología, es posible diseñar partículas multifuncionales que permitan modular la respuesta inmune tal como se desea. Se dispone de un sinnúmero de materiales capaces de encapsular y proteger antígenos, los cuales pueden además ser dirigidos a las células de particular interés, tales como macrófagos, células dendríticas o linfocitos B. Por otro lado, las nanovacunas pueden ser diseñadas de tal forma que la presentación de antígenos ocurra en un contexto biomimético. En este sentido, una de las estrategias más prometedoras actualmente es el despliegue de PAMPs en la superficie de la nanovacuna. Cada vez más desarrolladores de vacunas están utilizando PAMPs para asegurar la activación de la respuesta inmune innata a través de sus formulaciones. En la figura 3 se esquematiza el principio de la activación del sistema inmune innato a través del uso de PAMPs en el diseño de una nanovacuna.

Se sabe que en varias de las vacunas desarrolladas hasta ahora, los PAMPs forman parte de la formulación, y a ellos se atribuye, al menos en parte, una buena eficacia de vacunación. Entre estas preparaciones se encuentran vacunas en contra de bacterias Gram negativas y de amibas (Massari *et al.*, 2006, Lee *et al.*, 2010, Cervantes-Barragan *et al.*, 2009, Wong-Baeza *et al.*, 2010). En lo que se refiere a productos obtenidos mediante nanotecnología, el uso de PAMPs fue inicialmente explorado por Demento y colaboradores, quienes propusieron utilizar LPS como adyuvante para una vacuna de subunidad en contra del virus del Nilo Occidental (Demento *et al.*, 2009). A partir de este trabajo, toda una serie de propuestas de nanovacunas decoradas con PAMPs han visto la luz en la última década. Algunos autores han optado por la utilización de vesículas extra-

FIGURA 3. Interacciones entre una célula presentadora de antígenos y nanopartículas que despliegan PAMPs.



El despliegue de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) en una nanopartícula promueve la interacción de ésta con los llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en una célula. Este reconocimiento produce una cascada de señales intracelulares (flechas rojas) que terminan por translocarse al núcleo, en donde en cuestión de minutos se induce la expresión de genes que codifican mediadores que activan el sistema inmune.
Fuente: Elaboración de los autores.

celulares de bacterias (las cuales contienen PAMPs) (Unal *et al.*, 2011, Basto *et al.*, 2012, Tirado *et al.*, 2015) o por LPS desplegados en la superficie de liposomas (Wiley *et al.*, 2012). Otros, en cambio, han desplegado PAMPs en nanopartículas poliméricas, de sílice, de silicio poroso o de oro coloidal (Demento *et al.*, 2011). Con respecto a los PAMPs utilizados para decorar nanoestructuras, los reportes incluyen polinucleótidos, como el poli(I:C) que es un agonista del TLR3 (Ultimo *et al.*, 2015), DNA plasmídico y oligonucleótidos que unen el TLR9, LPS con variaciones estructurales finas, β -glucano, los lípidos MPLA, factor cuerda, y el lipopéptido sintético Pam3CAG (Demento *et al.*, 2011). De manera interesante, se sabe que algunos receptores de PAMPs tienen un patrón de reconocimiento bastante promiscuo, dando lugar a una respuesta inmunológica de amplio espectro, que resultaría útil para combatir distintos patógenos. En nuestro laboratorio exploramos el uso de PAMPs obtenidos de micobacterias, organismos que han sido empleados como inmunoestimulantes, por ejemplo para inmunoterapia durante tratamientos de cáncer de vejiga (Talat Iqbal y Hussain, 2014). En conclusión, son múltiples las posibilidades que ofrece el desarrollo de nanoestructuras híbridas, capaces de explotar mecanismos de la respuesta inmune adquirida, pero también de la respuesta innata. Más investigaciones en el área serán necesarias para que nanovacunas capaces de inducir una respuesta inmune robusta, pero controlada, sean una realidad.

Referencias

- Akira S, Uematsu S y Takeuchi O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124: 783-801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D. A. y Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315: 1709-12. doi: 10.1126/science.1138140.
- Basto, A. P., Piedade, J., Ramalho, R., Alves, S., Soares, H., Cornelis, P. *et al.* (2012). A new cloning system based on the OprI lipoprotein for the production of recombinant bacterial cell wall-derived immunogenic formulations. *J. Biotechnol.*, 157: 50-63. doi: 10.1016/j.jbiotec.2011.11.006.
- Belvin, M. P. y Anderson, K. V. (1996). A conserved signaling pathway: The *Drosophila toll-dorsal* pathway. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 12: 393-416. doi: 10.1146/annurev.cellbio.12.1.393.
- Bennett, I. L. y Beeson, P. B. (1950). The properties and biologic effects of bacterial pyrogens. *Medicine*, 29: 365-400.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N. y Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res*, 28: 235-242. doi: 10.1093/nar/28.1.235.
- Buchman, K. (2014). Evolution of innate immunity: Clues from invertebrates via fish to mammals. *Frontiers in immunology*, 5, art. 459: 1-8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00459.
- Cervantes-Barragan, L., Gil-Cruz, C., Pastelin-Palacios, R., Lang, K. S., Isibasi, A., Ludewig, B. *et al.* (2009). TLR2 and TLR4 signaling shapes specific antibody responses to *Salmonella typhi* antigens. *Eur J Immunol*, 39: 126-35. doi: 10.1002/eji.200838185.
- Cooper, M. D. y Herrin, B. R. (2010). How did our complex immune system evolve? *Nat Rev Immunol*, 10: 2-3.
- Demento S. L., Eisenbarth S. C., Foellmer H. G., Platt C, Caplan M. J., Saltzman W. M. *et al.* (2009) Inflammasome-activating nanoparticles as modular systems for optimizing vaccine efficacy. *Vaccine*, vol 27: 3013-3021. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.034.
- Demento, S. L., Siefert, A. L., Bandyopadhyay, A., Sharp, F. A. y Fahmy, T. M. (2011). Pathogen-associated molecular patterns on biomaterials: A paradigm for engineering new vaccines. *Trends Biotechnol*, 29: 294-306. doi: 10.1016/j.tibtech.2011.02.004.
- Flajnik, M. F. y Du Pasquier, L. (2004). Evolution of innate and adaptive immunity: Can we draw a line? *Trends Immunol*, 25: 640-4. doi:10.1016/j.it.2004.10.001.
- Jain, K. K. (2008). *The handbook of nanomedicine*, ISBN 978-1-327-319-0. Humana Press, Totowa, NJ, USA.
- Karch, C. P., Burkhard, P. (2016). Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochem Pharmacol*, 120: 1-14. doi: 10.1016/j.bcp.2016.05.001.
- Kaufmann, S. H. E. (2017). Remembering Emil von Behring: From tetanus treat-

- ment to antibody cooperation with phagocytes. *mBio*, 8: e00117-17. doi: 10.1128/mBio.00117-17.
- Kelly, T. J., Smith, H. (1970). A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. II. Base sequence of the recognition site. *J MolBiol*, 51: 393-409. doi: 10.1016/0022-2836(70)90150-6.
- Kim, S.-H., Noh, Y.-W., Kang, T. H., Kim, J.-E., Kim, S., Um, S. H. *et al.* (2017). Synthetic vaccine nanoparticles target to lymph node triggering enhanced innate and adaptive antitumor immunity. *Biomaterials*, 130: 56-66. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.034.
- Lee, J. S., Jung, I. D., Lee, C. M., Park, J. W., Chun, S. H., Jeong, S. K. *et al.* (2010). Outer membrane protein a of *Salmonella enterica* serovar typhimurium activates dendritic cells and enhances Th1 polarization. *BMC Microbiol*, 10: 263. doi: 10.1186/1471-2180-10-263.
- Lee, B. (2013). HIV provides ample PAMPs for innate immune sensing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110: 19183-19184. doi: 10.1073/pnas.1319118110.
- López-Marín, L. M., Tamariz, E., Acosta-Torres, L. S. y Castaño, V. M. (2013). Therapeutic proteins and nanotechnology: Immune response and stealth bioengineered constructs. *Curr. Drug Metab*, 14: 531-9. doi: 10.2174/13892002113149990006.
- Massari, P., Visintin, A., Gunawardana, J., Halmen, K. A., King, C. A., Golenbock, D. T. y Wetzler, L. M. (2006). Meningococcal porin porB binds to tlr2 and requires tlr1 for signaling. *J Immunol*, 176: 2373-80. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2373.
- McCall, R. P. (2010). *Physics of the human body*. The John Hopkins University Press, Baltimore, MD, Estados Unidos de América. doi: 10.1080/00107514.2011.629737.
- Medzhitov, R. y Janeway, C. A. Jr. (1997). Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, 9: 4-9. doi: 10.1016/S0952-7915(97)80152-5.
- Medzhitov, R., Preston-Hurlbut, P. y Janeway, C. A. (1997). *Nature*, 388: 394-7. doi: 10.1038/41131.
- Peri, F., Calabrese, V., Piazza, M. y Cighetti, R. (2012). Synthetic molecules and functionalized nanoparticles targeting the LPS-TLR4 signaling: A new generation of immunotherapeutics. *Pure Appl Chem*, 84: 97-106.
- Pietersz, G. A., Wang, X., Yap, M. L., Lim, B. y Peter, K. (2017). Therapeutic targeting in nanomedicine: The future lies in recombinant antibodies. *Nanomedicine*, 12: 1873-89. doi: 10.2217/nnm-2017-0043.
- Puntes, V. y Saldaña, J. (2015). *Nano-oncology, the turning point: Discover the wave of knowledge that makes fighting cancer with nanotechnology real*. Barcelona, España. nanowiki.info / ebook series #4.
- Silva, A. L., Peres, C., Connot, J., Matos, A. I., Moura, L., Carreira, B. *et al.* (2017). Nanoparticle impact on innate immune cell pattern-recognition receptors and inflammasomes activation. *Sem. Immunol.*, 34: 3-24. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.003.

- Sompayrac, L. (2012). *How the immune system works*, 4a ed. Wiley-Blackwell, Oxford, Reino Unido.
- Talat Iqbal, N. y Hussain, R. (2014). Non-specific immunity of BCG vaccine: A perspective of BCG immunotherapy. *Trials Vaccinol.*, 3: 143-149. doi: 10.1016/j.trivac.2014.08.002.
- Tirado, Y., Puig, A., Alvarez, N., Borrero, R., Aguilar, A., Camacho, F., et al. (2015). Protective capacity of proteoliposomes from *Mycoacterium bovis* BCG in a mouse model of tuberculosis. *Human Vacc Immunother*, 11: 657-661. doi: 10.1080/21645515.2015.1011566.
- Ultimo, A., Giménez, C., Bartovsky, P., Aznar, E., Sancenón, F., Marcos, M. D., et al. (2015). Targeting innate immunity with dsRNA-conjugated mesoporous silica nanoparticles promotes antitumor effects on breast cancer cells. *Chemistry, Eur J Commun*, xx: doi: 10.1002/chem.201504629.
- Unal, C. M., Schaar, V. y Riesbeck, K. (2011). Bacterial outer membrane vesicles in disease and preventive medicine. *Semin Immunopathol*, 33: 395-408.
- Vallhov, H., Qin, J., Johansson, N., y Ahlborg, M. A. (2006). The importance of an endotoxin-free environment during the production of nanoparticles used in medical applications. *Nano Lett.*, 6: 1682-1686. doi: 10.1021/nl060860z.
- Wiley, N. J., Madhankumar, A. B., Mitchell, R. M., Neely, E. B., Rizk, E., Douds, G. L. et al. (2012). Lipopolysaccharide modified liposomes for amyotrophic lateral sclerosis therapy: Efficacy in SOD1 mouse model. *Adv. Nanopart.*, 1: 44-53. doi: 10.4236/anp.2012.13007.
- Wong-Baeza, I., Alcántara-Hernández, M., Mancilla-Herrera, I., Ramírez-Saldívar, I., Arriaga-Pizano, L., Ferat-Osorio, E., López-Macías, C. e Isibasi, A. (2010). The role of lipopeptidophosphoglycan in the immune response to *Entamoeba histolytica*. *J Biomed Biotechnol*, 2010, article ID 254521. doi: 10.1155/2010/254521.

Toxicidad de los nanomateriales de interés biomédico en los sistemas biológicos

Toxicity of nanomaterials of biomedical interest in biological systems

Roberto Vázquez-Muñoz,^{*,**} Alejandro Huerta-Saquero*

ABSTRACT: In this article, we briefly review the importance of evaluating the toxicity of nanomaterials of biomedical interest (NMIB) that are used as diagnostic and treatment tools. The development of new therapies and medicines based on nanotechnology is growing rapidly due to the advantages over traditional therapies, which has driven the diversification and mass production of these nanomaterials. Among the most common are organic nanoparticles (NPs) and metal NPs. Other nanomaterials are quantum dots or carbon nanostructures. Finally, the need to evaluate its real impact on the environment, which presents unique experimental challenges due to its size and its interactions with the environment and biological systems, is stressed.

KEYWORDS: nanotoxicology, biomedical nanomaterials, nanomedicine.

RESUMEN: En este artículo hacemos una breve revisión de la importancia de evaluar la toxicidad de los nanomateriales de interés biomédico (NMIB) que se usan como herramientas de diagnóstico y tratamiento. El desarrollo de nuevas terapias y medicamentos basados en la nanotecnología crece rápidamente debido a las ventajas con respecto a las terapias tradicionales, lo que ha impulsado la diversificación y producción masiva de dichos nanomateriales. Entre las más comunes son las nanopartículas (NPs) orgánicas y las NPs metálicas. Otros nanomateriales son los puntos cuánticos o las nanoestructuras de carbono. Finalmente, se insiste en la necesidad de evaluar su impacto real en el entorno, por presentar desafíos experimentales únicos, debido a su tamaño y sus interacciones con el medio y los sistemas biológicos.

PALABRAS CLAVE: nanotoxicología, nanomateriales biomédicos, nanomedicina.

Introducción

La nanotecnología es el futuro que ya llegó. Ha migrado exitosamente del laboratorio a la vida cotidiana, y cada día es más común. Los nanomateriales

Recibido: 5 de agosto de 2017.

Aceptado: 8 de diciembre de 2017.

*Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ensenada, Baja California, México.

Autor para correspondencia: (saquero@cryn.unam.mx).

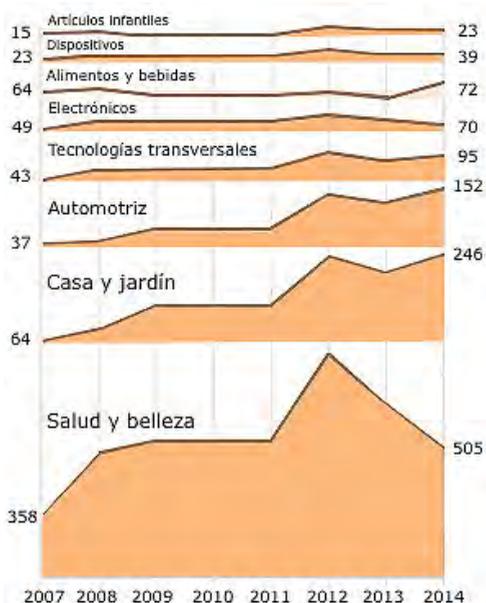
**Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Ensenada, Baja California, México.

tienen una gran diversidad de aplicaciones gracias a sus propiedades únicas, sustancialmente diferentes a las de los materiales macroscópicos. Estas nuevas propiedades permiten que los nanomateriales tengan un amplio rango de usos en diversas industrias, como la electrónica, de productos químicos, cosméticos, materiales y energía (figura 1). Así, la nanotecnología permite crear materiales novedosos y ecológicos, mejorar procesos de producción, optimizar las tecnologías relativas al sector energético y concebir nuevas formas de curar enfermedades, entre otros usos.

Una de las aplicaciones más prometedoras de los nanomateriales es en el campo de la medicina. Se prevé que el mercado mundial de la nanomedicina alcance 350,800 millones de dólares para el año 2025 (Grand View Reseach, 2017). El desarrollo de nuevas terapias y medicamentos basados en la nanotecnología crece rápidamente, debido a las ventajas con respecto a las terapias tradicionales. Esto ha impulsado la diversificación y producción masiva de los nanomateriales de interés biomédico (NMIB).

Es importante considerar que las propiedades únicas de los nanomateriales influyen en sus interacciones con los factores del entorno y con los seres vivos. Por tanto, es fundamental evaluar la toxicidad potencial que podrían presentar los nanomateriales de interés biomédico en el ambiente y en los sistemas biológicos (PEN, 2013; Malysheva, Lombi y Voelcker, 2015; Vance *et al.*, 2015).

FIGURA 1. Los nanomateriales en la vida diaria. El número de productos basados en nanomateriales tiende a aumentar con el tiempo, en las áreas comerciales más comunes.



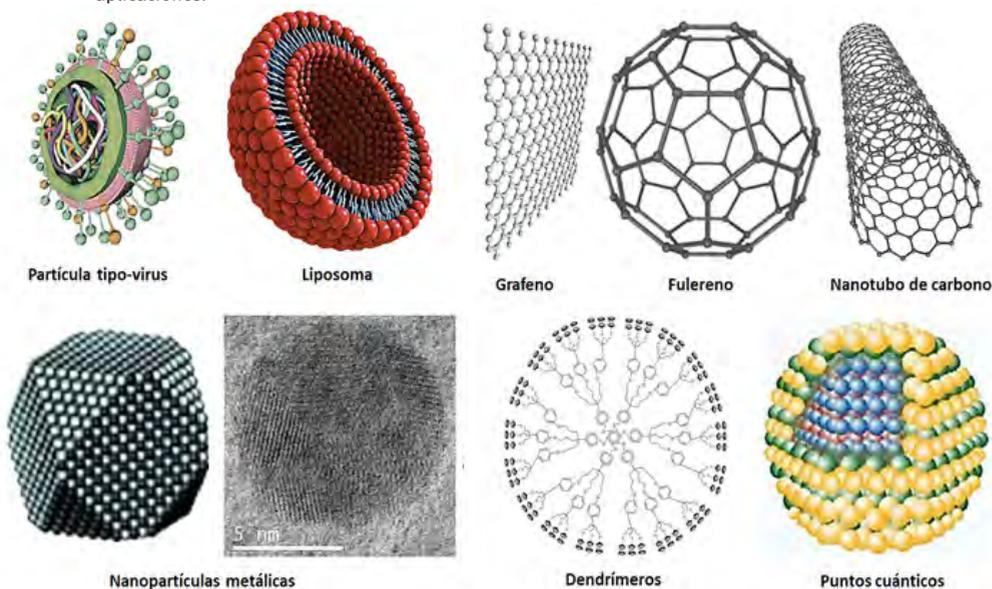
Fuente: Imagen modificada de Vence *et al.* (2015).

Los nanomateriales de interés biomédico son un componente clave en la clínica, y se usan ampliamente como herramientas de diagnóstico y tratamiento. Actualmente, existe una gran variedad de tipos de nanomateriales para diagnóstico, imagenología, transporte de fármacos, como tratamiento, por mencionar varios ejemplos. Algunas de las más comunes son las nanopartículas (NPs) orgánicas y las NPs metálicas.

Las nanopartículas orgánicas (liposomas, partículas tipo-virus, etc.) representan más de dos tercios de los sistemas aprobados para uso terapéutico en humanos (Yildirimer *et al.*, 2011). Por lo general, son biodegradables y biocompatibles, pero son poco eficientes y tienden a ser inestables (figura 2). Por otro lado, las nanopartículas inorgánicas (también llamadas NP metálicas) se componen de metales u óxidos metálicos (figura 2). Según su naturaleza, presentan diferentes tamaños, forma, solubilidad y estabilidad. Por otro lado, presentan problemas de agregación, metabolización y acumulación. Su toxicidad es un tema de investigación constante, pues todavía no se conocen bien sus efectos a largo plazo.

Otros nanomateriales son los puntos cuánticos o las nanoestructuras de carbono (figura 2), entre las más populares, como los nanotubos o los fullerenos. Sus propiedades las convierten en una buena opción en la clínica (Yildirimer *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2016).

FIGURA 2. Nanomateriales de interés biomédico (NMIB). Los nanomateriales presentan una gran diversidad de naturaleza química, forma y tamaño, lo que permite que tengan una amplia gama de aplicaciones.



Fuente: Liposoma; partícula tipo-virus; nanotubo de carbón; fullereno y grafeno y puntos cuánticos: uso libre o fuente indeterminada; nanopartículas metálicas: (Vázquez-Muñoz, Avalos-Borja y Castro-Longoria, 2014) y (Re, Moresco y Masserini, 2012); dendrímeros: (Nlate, Ruiz, Astruc y Blais, 2000).

Aplicaciones centrales de los principales NMIB: desde el laboratorio hasta la industria

La investigación en nanomedicina abarca una multitud de áreas. Se espera que los NMIB mejoren la detección, el etiquetado celular y diagnóstico *in vivo*. Para el tratamiento sirven de transporte dirigido y administración de fármacos, genes y proteínas; también pueden combatir células y tejidos enfermos, y algunos tienen actividad antimicrobiana —o mejoran la actividad de los antimicrobianos convencionales—, entre otros (Robbens *et al.*, 2010; Yildirimer *et al.*, 2011; Rai *et al.*, 2015; Pelaz *et al.*, 2017).

A los NMIB también se les llama nanofármacos, entendiéndolos como nanomateriales que presentan actividad terapéutica por sí mismos, o que sirven para mejorar la actividad, estabilidad y/o transporte de los agentes clínicos convencionales. Los nanofármacos se han posicionado en el mercado mundial, de manera comercial, en una amplia gama de aplicaciones (Weissig, Pettinger y Murdock, 2014) (tabla 1). La vía de administración de los NMIB varía según su naturaleza, tal como se muestra en la figura 3.

¿Los nanofármacos representan un reto para los sistemas biológicos (SB)?

El aumento en el uso de los nanomateriales favorece que se incremente la exposición ocupacional y pública a los nanomateriales. Los NMIB pueden ingre-

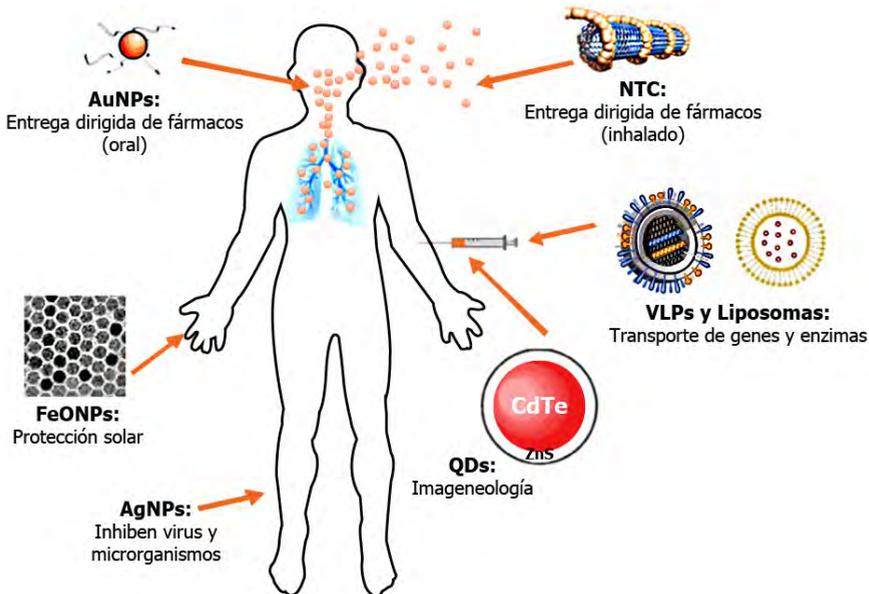
Tabla 1. Ejemplos de nanofármacos disponibles comercialmente.

Tipo	Producto	Descripción
Liposomas	AmBisome®	Anfotericina B encapsulada en liposomas de 70 nm. Transporte de fármacos: se acumulan preferentemente en los órganos del SFM. FDA, 1997, para infecciones fúngicas sistémicas (IV).
	DepoDur®	Sulfato de morfina encapsulado en liposomas multivesiculares. Liberación controlada: la morfina se libera durante un período de tiempo prolongado. FDA, 2004, para el dolor crónico.
NPS Metálicas	Feraheme™	Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas recubiertas con dextrano. Segmentación de SFM: El hierro se libera dentro de los macrófagos y se transfiere a transferrina plasmática. FDA, 2009, para anemia por deficiencia de hierro en adultos con enfermedad renal crónica.
Virosomas	Rexin-G®	Gen para la forma mutante dominante negativa de la ciclina G1 humana. Partícula de 100 nm. Terapia génica dirigida: específico para colágeno específicamente expuesto. Filipinas, 2007, para todos los tumores sólidos.

SFM= sistema de fagocitos mononucleares, FDA= Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés (Food and Drugs Administration).

Fuente: Modificado de Weissig *et al.* (2014).

FIGURA 3. Aplicación de los nanomateriales de interés biomédico. La diversidad de nano-fármacos disponibles favorece que puedan tener aplicaciones —y vías de administración— diversas. NTC= Nanotubos de carbono; VLPs= Partículas Tipo Virus (por sus siglas en inglés *Virus Like Particles*); QDs= Puntos cuánticos (por sus siglas en inglés *quantum dots*), un ejemplo son los de núcleo de Cadmio-Telurio (CdTe) dopado con sulfuro de Zinc (ZnS); FeONPs= nanopartículas de óxido de hierro; AuNPs= nanopartículas de oro; AgNPs= nanopartículas de plata.



Fuente: Modificado de Yildirimer *et al.* (2011).

sar al cuerpo humano a través de la piel, el tracto digestivo, las vías respiratorias y la sangre, además de que pueden cruzar la barrera hematoencefálica (Cupaoli *et al.*, 2014). Después de que los NMIB cumplen su función, su destino a largo plazo no está claro, debido a que pueden tanto degradarse y ser eliminados o pueden bioacumularse en diferentes órganos y células (Chen *et al.*, 2016; Pelaz *et al.*, 2017).

La nanotoxicología estudia la toxicidad potencial de los nanomateriales en los sistemas biológicos. Esta disciplina es importante debido a la importancia de establecer tanto la eficacia como la seguridad de los NMIB en los seres vivos, para evaluar sus posibles implicaciones (Robbens *et al.*, 2010; Gunsolus and Haynes, 2016). Para tal fin, se desarrollan nuevos métodos para que generen resultados confiables.

Toxicidad de los NMIB en los SB, desde los microorganismos hasta los animales

El incremento en el uso de los NMIB ha generado una preocupación por entender mejor cómo influyen sus propiedades en las interacciones con los

seres vivos (Malysheva, Lombi y Voelcker, 2015). Actualmente hay incertidumbre sobre los efectos y mecanismos de toxicidad *in vivo* de estos nanomateriales. Como ejemplo, se asumen que la toxicidad de las AgNPs (nanopartículas de plata) en los sistemas biológicos depende de la complejidad de éste, aunque también se sugiere que no existe tal dependencia, por lo menos en modelos *in vitro* (Vazquez-Muñoz *et al.*, 2017). Hay pocos trabajos que evalúan la toxicidad relativa de un mismo nanomaterial —de interés biomédico— en sistemas biológicos de distinto grado de complejidad. Para los fines de los estudios de la nanotoxicología, se puede considerar que la complejidad de un ser vivo abarca desde su organización a nivel intracelular —si es procarionta o eucariota— y extracelular —si es unicelular o multicelular— hasta su capacidad para generar tejidos verdaderos. Así, bajo esta visión, una levadura es más compleja que una bacteria, pero menos compleja que una planta.

Algunos nanomateriales de interés biomédico alteran los procesos de señalización celular, interactúan con biomoléculas o perturban la estructura celular. Las nanopartículas metálicas pueden afectar la estabilidad de la membrana celular y en algunos casos forman agujeros en ésta. También se ha observado que algunas nanopartículas se bioacumulan, causan daños estructurales y/o inducen morfologías aberrantes en los organismos. En células eucariotas, se ha observado que algunos NMIB causan daños en el núcleo celular, mitocondrias y lisosomas, lo que puede inducir la apoptosis. Los NMIB pueden inducir una producción anormal de especies de oxígeno reactivo (ROS), generando estrés oxidativo. Por otro lado, se ha observado que algunos de estos nanomateriales son citotóxicos y genotóxicos (Yang *et al.*, 2009; Elsaesser y Howard, 2012). Los nanomateriales pueden interactuar negativamente con el sistema inmune, teniendo como consecuencia problemas de inmunogenicidad (Arora, Rajwade y Paknikar, 2012). La funcionalización —con moléculas biocompatibles— de los NMIB ha logrado disminuir esta interacción no deseada (Yildirimer *et al.*, 2011; Rai *et al.*, 2015).

Los estudios de toxicidad *in vivo* muestran que algunas NPs pueden ser translocadas a los tejidos o incluso cruzar la barrera hematoencefálica (Chen *et al.*, 2016). En el caso de las plantas, las interacciones con los NMIB son poco conocidas, pero se sabe que la biodisponibilidad de los NMIB en el suelo es muy baja (Capaldi Arruda *et al.*, 2015). Por otro lado, las plantas expuestas o tratadas con NPs presentan respuestas diferentes, por lo que la toxicidad depende de la planta evaluada.

Nanotoxicología: retos y perspectivas

Efectos biológicos ¿difíciles de predecir?

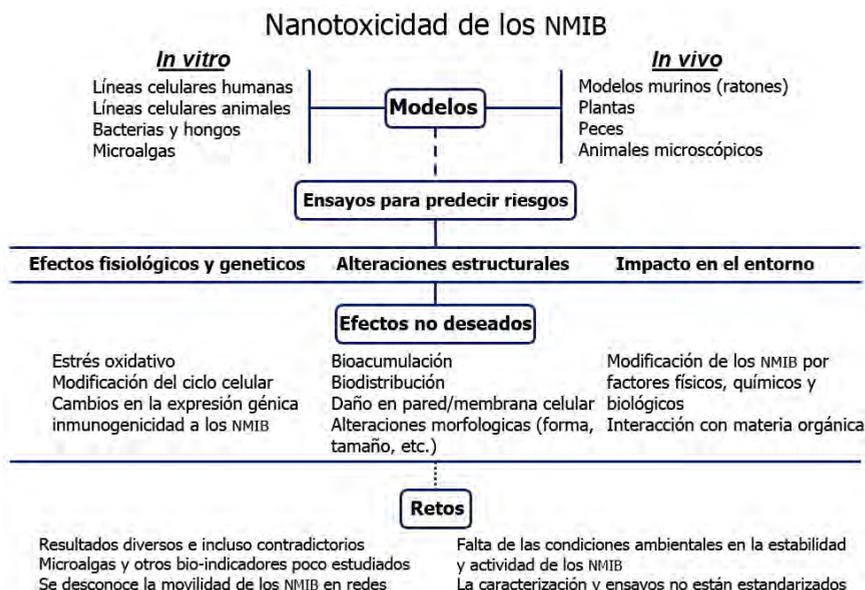
Los nanomateriales presentan un riesgo ambiental difícil de prever, debido a sus propiedades físicas y químicas diversas. Evaluar su impacto real en el entorno presenta desafíos experimentales únicos, debido a su tamaño y sus interacciones con el medio y los sistemas biológicos. Además, son novedosos

en términos evolutivos, tienen fácil acceso al cuerpo y luego se trasladan a sitios distantes en dosis bajas. (Gunsolus y Haynes 2016). Además, todavía existe un debate sobre la correlación entre el tamaño y la forma de los nanomateriales y su toxicidad. Parte de la falta del entendimiento se debe a la pobre caracterización de los nanomateriales. Otro reto actual es la falta de estandarización de las condiciones de experimentación con sistemas biológicos, por lo que es difícil comparar los resultados de diferentes estudios (Elsaesser y Howard, 2012; Cupaioli *et al.*, 2014; Vazquez-Muñoz *et al.*, 2017). Por otro lado, una estrategia para predecir la toxicidad consiste en recapitular los mecanismos conocidos de toxicidad; un ejemplo serían los iones metálicos en el caso de las nanopartículas inorgánicas. En la figura 4 se recapitulan algunos aspectos relativos a los estudios de la toxicidad de los NMIB.

¿Cómo los medimos en el mundo real?

En el ambiente y en los sistemas biológicos, los NMIB pueden estar en muy bajas concentraciones, y, además, son propensos a diversas transformaciones. Por lo que la detección de los NMIB es todo un reto tanto para los métodos de análisis como para los instrumentos analíticos. Asimismo, los métodos de caracterización existentes se adaptan mientras se desarrollan otros nuevos,

FIGURA 4. Aspectos relevantes sobre los estudios de nanotoxicología de los NMIB. Algunos NMIB tienen efectos tóxicos que deben de ser considerados para predecir escenarios de riesgo.



Fuente: Yildirim *et al.*, 2011; Arora, Rajwade y Paknikar, 2012; Sajid *et al.*, 2014; Cox *et al.*, 2016; Vale *et al.*, 2016; Vazquez-Muñoz *et al.*, 2017; Chen, Giesy y Xie, 2018.

para detectar y cuantificar NMIB, para, eventualmente, poder predecir escenarios de riesgo.

Otro punto por considerar es el de los modelos biológicos. No es suficiente trabajar *in vitro* con células humanas o *in vivo* con modelos animales. También se deben incluir microorganismos representativos de los principales grupos de seres vivos, para obtener un panorama global del riesgo que representa cada nanomaterial. Así, un nanofármaco anticancerígeno, por ejemplo, también debería ser evaluado en bacterias, microalgas y plantas, lo que permitiría observar su efecto potencial en el entorno.

La transcriptómica, proteómica y metabolómica (para ARNm, proteínas y moléculas pequeñas, respectivamente) son cada vez más frecuentes para analizar las consecuencias fisiológicas de los NMIB en los seres vivos (Gunsolus y Haynes, 2016). Por otro lado, técnicas de caracterización de materiales permiten evaluar tanto la bioacumulación como la biodistribución de los nanomateriales en las estructuras biológicas. Entre las técnicas comunes se encuentran los análisis de composición química y elemental como la espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier, o la espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDX); así como cuantitativas, como el análisis de plasma de acoplamiento inductivo (ICP) por medio de espectrofotometría de emisión óptica (OES).

Regulación: en México y el mundo

El efecto de los nanomateriales en el entorno ha impulsado el desarrollo de estrategias para su evaluación y manejo. Pero a pesar de estas preocupaciones a nivel mundial, las regulaciones para la evaluación de la seguridad de las nanopartículas siguen siendo deficientes (Robbens *et al.*, 2010; Malysheva, Lombi y Voelcker, 2015). En EUA los nanomateriales están regulados bajo varias leyes, según el sector en donde se apliquen (como pesticidas, alimentos o cosméticos, por ejemplo). Por su lado, la Unión Europea regula los nanomateriales a través de la Comisión Relativa al Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias químicas (REACH), y puede aplicar otra normatividad según corresponda a la actividad del nanomaterial. Los cosméticos que contienen nanomateriales también están regulados por la Comisión Europea (Vance *et al.*, 2015; *Nanotechnology*, 2016).

México regula la nanotecnología mediante el Comité Técnico Nacional de Normalización en Nanotecnologías (CTNNN) del Centro Nacional de Metrología (CENAM) (Pérez Valencia, 2017). En este sentido se han creado Normas Mexicanas tales como la NMX-R-27687-SCFI-2014, donde se plantean terminología y definiciones para nano-objetos-nanopartícula, nanofibra y nanoplaca; la norma NMX-R-80004-1-SCFI-2014, denominada nanotecnologías; el Vocabulario-Parte 1: Conceptos básicos, y, finalmente, la norma NMX-R-80004-3-SCFI-2014, Nanotecnologías-Vocabulario-Parte 3: nano-objetos de carbono (Foladori *et al.*, 2016). El uso terapéutico de los nanomateriales de interés biomédico requiere un marco de regulación *ad hoc*,

que considere el beneficio terapéutico con el posible riesgo de daño. En este sentido, es importante destacar que el efecto en el entorno de los nanomateriales de interés biomédico se ha estudiado poco; asimismo, no hay una regulación clara para su manejo postratamiento.

Predicción de escenarios de riesgo

Es fundamental evaluar la toxicidad de los NMIB con base en estimaciones reales de la exposición en lugar de probar bajo condiciones irreales. Entre los parámetros a considerar se encuentran la concentración, estabilidad, modo y tiempo de exposición, efecto de las condiciones del entorno, entre otros. Un reto fundamental consiste en la dificultad para evaluar la exposición crónica de los NMIB en bajas dosis, debido a que los estudios de toxicidad utilizan modelos animales de vida corta (Elsaesser y Howard 2012).

Conclusiones

La nanomedicina es una de las áreas consolidadas de la nanotecnología. Por tal motivo, evaluar la toxicidad de los NMIB en el entorno es fundamental, pues su presencia es cada vez más común, lo que aumenta significativamente el riesgo de exposición no deseada. Los estudios de nanotoxicidad de estos nanomateriales no deben limitarse a los modelos de interés biomédico, sino incluir indicadores ambientales, pues, eventualmente, los NMIB llegan al entorno.

Aunque la investigación científica considera los peligros de los nanomateriales, el estado actual de la nanotoxicología tiene grandes limitaciones y retos. Por un lado, es complicado evaluar el efecto de la exposición crónica de los NMIB; por otro, los resultados de los diferentes estudios pueden ser muy diferentes, e incluso, contradictorios. A pesar de los esfuerzos mundiales para comprender la transición de la nanotecnología del laboratorio al mercado, todavía es necesario trabajar aspectos fundamentales, como una regulación adecuada y el uso de bases de datos sobre los productos de consumo con una base nanotecnológica.

Finalmente, el futuro ya llegó. Los nanomateriales de interés biomédico llevan más de 20 años en el mercado, y se han consolidado como la nueva generación de agentes terapéuticos, en lo que se desarrolla una mejor tecnología. Por tal motivo, es fundamental considerar tanto sus beneficios como el riesgo que representan.

Referencias

- Arora, S., Rajwade, J. M. y Paknikar, K. M. (2012). Nanotoxicology and in vitro studies: The need of the hour. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Elsevier Inc., 258(2): 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.010>
- Capaldi Arruda, S. C. *et al.* (2015). Nanoparticles applied to plant science: A review. *Talanta*, 131: 693-705. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.08.050>

- Chen, G. *et al.* (2016). Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and Therapy. *Chemical Reviews*, 2826-2885.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00148>
- Chen, L., Giesy, J. P. y Xie, P. (2018). The dose makes the poison. *Science of The Total Environment*, 621(junio), 649-653.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.2181>
- Cox, A. *et al.* (2016). Silver and titanium dioxide nanoparticle toxicity in plants: A review of current research. *Plant Physiology and Biochemistry*. Elsevier Masson SAS, 107, 147-163. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2016.05.022>
- Cupaioli, F. A. *et al.* (2014). Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest? *Progress in Neurobiology*. Elsevier Ltd, 119-120, 20-38.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.05.002>
- Elsaesser, A. y Howard, C. V. (2012). Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., 64(2), 129-137. doi: 10.1016/j.addr.2011.09.001.
- Foladori, G. *et al.* (2016). La política pública de nanotecnología en México. *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología y Sociedad*, 12(34): 1-12.
- Grand View Reseach (2017). *Healthy Snack Market Size Worth \$32.8 Billion By 2025 | CAGR: 5.1%*, Grand View Research. <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-healthy-snack-market>
- Gunsolus, I. L. y Haynes, C. L. (2016). Analytical aspects of nanotoxicology. *Analytical Chemistry*, 88(1): 451-479. doi: 10.1021/acs.analchem.5b04221.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04221>
- Malysheva, A., Lombi, E. y Voelcker, N. H. (2015). Bridging the divide between human and environmental nanotoxicology. *Nature Nanotechnology*, 10(10): 835-844. doi: 10.1038/nnano.2015.224. <https://doi.org/10.1038/nnano.2015.224>
- Nanotechnology (2016). *European Commission*.
- Nlate, S., Ruiz, J., Astruc, D., y Blais, J.-C. (2000). Ferrocenylsilylation of dendrons: a fast convergent route to redox-stable ferrocene dendrimers. *Chemical Communications*, (5), 417-418. <https://doi.org/10.1039/a908791e>
- Panyam, J. y Labhasetwar, V. (2003). Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(3): 329-347.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00228-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00228-4)
- Pelaz, B. *et al.* (2017). Diverse applications of nanomedicine. *ACS Nano*, 11(3): 2313-2381. doi: 10.1021/acsnano.6b06040.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.6b06040>
- PEN (2013). Project on Emerging Nanotechnologies. *Consumer Products Inventory*. <http://www.nanotechproject.org/cpi/browse/nanomaterials/silver-nanoparticle/>
- Pérez Valencia, I. (2017). Desarrolla CENAM patrones y métodos de medición para nanomateriales. *conacytprensa*. <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/nanotecnologia/14760-cenam-patrones-metodo-medicio-nanomateriales>.
- Rai, M. *et al.* (2015). Bioactivity of noble metal nanoparticles decorated with biopolymers and their application in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 496(2): 159-172.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.6b0604010.1016/j.ijpharm.2015.10.059>

- Re, F., Moresco, R., y Masserini, M. (2012). Nanoparticles for neuroimaging. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 45(7).
<https://doi.org/10.1088/0022-3727/45/7/073001>
- Robbens, J. *et al.* (2010). 'Eco-, geno- and human toxicology of bio-active nanoparticles for biomedical applications. *Toxicology*, 269(2-3): 170-181. doi: 10.1016/j.tox.2009.11.002. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.11.002>
- Sajid, M. *et al.* (2014). Impact of nanoparticles on human and environment: Review of toxicity factors, exposures, control strategies, and future prospects. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(6): 4122-4143.
<https://doi.org/10.1007/s11356-014-3994-1>
- Vale, G. *et al.* (2016). Manufactured nanoparticles in the aquatic environment-biochemical responses on freshwater organisms: A critical overview. *Aquatic Toxicology*, 170: 162-174. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.11.019>
- Vance, M. E. *et al.* (2015). Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 6(1): 1769-1780. <https://doi.org/10.3762/bjnano.6.181>
- Vázquez-Muñoz, R., Avalos-Borja, M., y Castro-Longoria, E. (2014). Ultrastructural analysis of *Candida albicans* when exposed to silver nanoparticles. *PLoS ONE*, 9(10), e108876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108876>
- Vázquez-Muñoz, R. *et al.* (2017). Toxicity of silver nanoparticles in biological systems: Does the complexity of biological systems matter? *Toxicology letters*. Elsevier, 276(mayo), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.007>
- Weissig, V., Pettinger, T. y Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on the market. *International Journal of Nanomedicine*, 9: 4357.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S46900>
- Yang, H. *et al.* (2009). Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: The role of particle size, shape and composition. *Journal of Applied Toxicology*, 29(1): 69-78.
<https://doi.org/10.1002/jat.1385>
- Yildirimer, L. *et al.* (2011). Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles. *Nano Today*, 6(6): 585-607.
<https://doi.org/10.1016/j.nantod.2011.10.001>

POLÍTICA EDITORIAL

Vol. 11, Núm. 20, 77-82, enero-junio 2018 / DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20>

Temática y alcance

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología es una revista científica de acceso abierto revisada por pares, dirigida a especialistas en nanociencias y nanotecnología. Tiene como objetivo dar a conocer los principales resultados de investigación en el área, incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Por su naturaleza es una publicación de alcance internacional. Publica artículos exclusivamente de investigación y revisiones del campo de conocimiento de interés, escritos tanto en inglés como en español.

Se publica dos veces al año (los meses de enero y julio), en formato impreso y electrónico. Editada y patrocinada desde 2008 de forma ininterrumpida por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Política de secciones

Editorial

Escrita por los integrantes del Comité Editorial y, cuando así corresponda, también por los editores invitados. Los textos aquí incluidos destacan las temáticas abordadas en cada fascículo, haciendo énfasis en las principales tendencias de investigación en el área. De igual forma, es un espacio donde se presentan los avances y logros de la revista, así como temas de interés editorial.

Artículos de revisión

Por invitación de los editores o del Comité Editorial. Versan sobre los avances y controversias en el campo de las nanociencias y la nanotecnología, con una amplia revisión bibliográfica, destacando puntos de vista analíticos. Su principal propósito es ofrecer una actualización integral acerca de los temas que trata la revista. Todas las colaboraciones solicitadas para esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Artículos de investigación

Artículos de alto nivel producto de investigaciones originales e inéditas dentro del campo de las nanociencias y la nanotecnología, tomando en consideración sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Hallazgos o resultados originales de proyectos de investigación que evidencien una postura teórica, metodología clara, resultados, discusión y conclusiones. Todas las colaboraciones dirigidas a esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Dictamen editorial

Los autores que postulen un artículo para su posible publicación en *Mundo Nano* deberán remitir —completa y en su versión final— la documentación indicada en la sección [requisitos para la postulación de originales](#). Una vez que el equipo editorial acredite el cumplimiento de todos los requisitos de postulación, el texto será remitido a dictamen editorial el cual contempla las siguientes etapas:

1. Acreditar una revisión bajo la herramienta aprobada por el Comité Editorial para detección de plagio. Sólo posterior a ello será posible continuar con las siguientes etapas del dictamen editorial.
2. Se verificará que el texto postulado guarde relación con el enfoque y alcance de la revista. No se considerarán

aquellos trabajos que no contemplen explícitamente como componente relevante la dimensión nano.

3. Se revisará que el texto cumpla con todas y cada una de las indicaciones de forma señaladas en los [requisitos para la postulación de originales](#) y [requisitos para la entrega de originales](#) así como en las [instrucciones para los autores](#).
4. Se revisará que la bibliografía a la que se recurre sea pertinente y actualizada, y que esté debidamente estandarizada según la norma Chicago ver: http://www.chicomanualofstyle.org/tools_citationguide.html
5. De acuerdo con los lineamientos de política editorial aprobados por el Comité Editorial, se dará prioridad a los textos cuya bibliografía se entregue gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI respectivos, en todos los casos que así corresponda.

Una vez que el artículo postulado acredite el dictamen editorial, se notificará formalmente al autor de contacto el registro e inicio del proceso de dictamen académico.

Dictamen académico

Los artículos deberán acreditar favorablemente el proceso de dictamen académico el cual operará bajo la modalidad de doble revisión por pares ciegos, donde la identidad tanto de los autores como de los dictaminadores permanecerán en anonimato, para ello se tomarán en consideración los siguientes lineamientos:

1. Los artículos que acrediten el dictamen editorial serán enviados a académicos expertos en la misma área disciplinar y temática que las del texto postulado. Los revisores serán seleccionados de entre la cartera de árbitros —integrada por especialistas de instituciones nacionales e internacionales— quienes emitirán comentarios acerca de la pertinencia y calidad académica del texto propuesto y determinarán la factibilidad de la publicación del texto en cuestión.
2. Los dictaminadores tendrán bajo su responsabilidad revisar y analizar la pertinencia académica, teórica y metodológica de todos y cada uno los artículos que les sean asignados. Serán ellos los responsables de revisar la presencia explícita del apartado teórico-metodológico, así como su congruencia respecto del campo de estudios, la coherencia entre el aporte académico y la relevancia de los hallazgos descritos, así como la actualidad y oportunidad de la bibliografía a la que se recurre.
3. Todos los textos serán remitidos a dos expertos —adscritos a una institución distinta de la adscripción de los autores— quienes emitirán sus comentarios. En caso de discrepancia en los dictámenes, se recurrirá a un tercer evaluador para que dirima el desacuerdo.
4. Finalmente, con base en las recomendaciones de los revisores, la decisión de los editores de *Mundo Nano* será:
 - a. Recomendar su publicación sin modificaciones.
 - b. Recomendar su publicación con cambios menores, y que no hacen necesaria una segunda revisión por parte de los árbitros.
 - c. Condicionar su publicación a la realización de cambios importantes, lo que obliga a una nueva revisión por parte de los revisores. Este proceso se puede repetir hasta un máximo de tres rondas, si a este

punto el documento aún no es recomendado para su publicación, el artículo será rechazado sin opción a un nuevo envío.

d. No recomendar su publicación.

5. Para que un texto sea aprobado para su publicación es indispensable que al menos dos de los tres dictámenes sean positivos.
6. La dirección editorial garantizará, en todos los casos, que los dictámenes entregados a los autores contengan argumentos sólidos que respalden la decisión editorial.
7. Los resultados del proceso de dictamen académico serán inapelables en todas las circunstancias.
8. En caso de recibir observaciones, el autor tendrá un plazo de veintidós días naturales para hacer llegar al editor la nueva versión del trabajo. De hacerlo fuera de este plazo, el documento iniciará un nuevo proceso de dictamen.
9. El tiempo para que el documento sea turnado a dictamen estará en función del número de artículos en la lista de espera. Los árbitros, una vez recibido el artículo, tendrán cuatro semanas para realizar la revisión y entregar el resultado.
10. Los documentos aceptados iniciarán el proceso de edición (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación, maquetación etc.), para, posteriormente, ser incluidos en el fascículo que corresponda, según la decisión de los editores responsables.
11. Una vez concluido el proceso editorial (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación y maquetación), la versión preliminar del texto será turnada a los autores para su última revisión y aprobación. Los autores tendrán un plazo de tres días naturales para la entrega del visto bueno, si no se entregaran comentarios en dicho plazo, la coordinación editorial de la revista asumirá que los autores han dado su aprobación tácita.

Política de acceso abierto

Los autores que publiquen en *Mundo Nano* aceptan las siguientes condiciones:

1. De acuerdo con la legislación de derechos de autor, *Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* reconoce y respeta el derecho moral de los autores, así como la titularidad del derecho patrimonial, el cual será transferido —de forma no exclusiva— a la revista para su difusión en acceso abierto.
2. *Mundo Nano* no realiza cargos a los autores por enviar y procesar artículos para su publicación.
3. Todos los textos publicados por *Mundo Nano* —sin excepción— se distribuyen amparados bajo la licencia *Creative Commons 4.0 Atribución-No Comercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)*, que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista.
4. Los autores pueden realizar otros acuerdos contractuales independientes y adicionales para la distribución no exclusiva de la versión del artículo publicado en *Mundo Nano* por ejemplo incluirlo en un repositorio institucional o darlo a conocer en otros medios en papel o electrónicos, siempre que indique clara y explícitamente que el trabajo se publicó por primera vez en *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*.

5. Para todo lo anterior, los autores deben remitir el formato de carta-cesión de la propiedad de los derechos de la primera publicación debidamente requisitado y firmado. Este formato debe ser remitido en archivo PDF al correo: mundonano@unam.mx



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional.

Código de ética

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología se suscribe al código de ética para la actuación y desempeño de los actores involucrados en el proceso de publicación de esta revista (editores, comité editorial, autores y revisores) establecidos por el Comité de Ética para Publicaciones (COPE) en sus siglas en inglés) y disponible en <https://publicationethics.org/resources/code-conduct>

Detección de plagio

En *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se utiliza un software especializado para la detección de plagio. Los textos recibidos serán sometidos a revisión antes de enviarlos a dictamen editorial y académico, se rechazarán si el porcentaje de similitud con otro texto publicado o disponible en internet sea superior a 50%.

Si se detecta o sospecha el uso de información redundante o duplicada en un texto postulado, el procedimiento a seguir es el que COPE resume en el siguiente diagrama: <https://publicationethics.org/files/Spanish%20%281%29.pdf>

Preservación de archivos

Esta revista utiliza el sistema LOCKSS para crear un sistema de almacenamiento distribuido entre las bibliotecas participantes y permite la creación de archivos permanentes en la revista con fines de conservación y restauración ver más: <https://www.lockss.org/>

Lineamientos y buenas prácticas editoriales

Estos lineamientos hacen referencia a las políticas de buenas prácticas editoriales del COPE y disponible en: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>

Funciones y responsabilidades del Comité Científico

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.
- Sugerir lineamientos académicos para actualizar la política editorial de la revista.
- Promover la difusión de la revista en medios académicos nacionales e internacionales.
- Participar como dictaminadores de trabajos recibidos para su publicación o recomendar a otros expertos como dictaminadores.

Funciones del Comité Editorial

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.

- Apoyar en la selección de los dictaminadores para los trabajos recibidos, así como deliberar sobre las mejores opciones de dictaminadores en casos necesarios.
- Decidir sobre la pertinencia de publicación de los materiales recibidos, apoyándose en los dictámenes de expertos.
- Aprobar el contenido propuesto para cada número de la revista.
- Revisar y evaluar cada número publicado.
- Colaborar con las instancias correspondientes para mantener la periodicidad establecida para la publicación.

Funciones y responsabilidades del editor en jefe y editores

- Coordinar las acciones conducentes al cumplimiento de los objetivos de la revista.
- Procurar un alto nivel académico en el contenido que se publica.
- Recibir los trabajos propuestos para su publicación y solicitar los dictámenes académicos.
- Vigilar el cumplimiento de las recomendaciones de los dictaminadores.
- Informar a los autores la fase del proceso editorial en la que se encuentre el texto enviado.
- Informar al Comité Editorial sobre el proceso de arbitraje de todos los materiales recibidos, cuidando la confidencialidad
- Proponer al Comité Editorial el contenido de cada número de la revista, a partir de los textos que estén corregidos y aprobados al momento.

Funciones y responsabilidad del editor asociado

- Coordinar el proceso de dictamen editorial.
- Planificar y coordinar el proceso de producción editorial de la revista.
- Supervisar el procesamiento técnico de los materiales aprobados por el Comité Editorial, una vez que han cubierto los requisitos académicos establecidos.
- Supervisar la corrección de estilo y la calidad técnica de la revista.
- Colaborar para mantener la periodicidad establecida para la publicación de la revista y para que la difusión y distribución de cada número inicie durante el primer mes del periodo correspondiente.

Responsabilidades de los autores

- Atender los requisitos de publicación de la revista relativos a: originalidad, que el texto sea inédito, pertinencia.
- Presentar sus resultados con honestidad y sin mentira, falsificación o manipulación de datos.
- Asumir la responsabilidad colectiva, si es el caso, para el trabajo presentado y publicado.
- Las fuentes de financiamiento y los conflictos de interés pertinentes deben señalarse en el artículo.
- Citar el trabajo de los demás con precisión y sólo referir publicaciones utilizadas en el texto.
- Los autores deben informar a los editores si los resultados han sido publicados con anterioridad o si varios informes o análisis múltiples de un mismo conjunto de datos están bajo consideración para su publicación en otro lugar. Los autores deben proporcionar copias de las publicaciones o trabajos afines presentados a otras revistas.

Responsabilidades de los dictaminadores

- Aceptará la revisión de textos que se ajusten a su área de especialidad, con el fin de realizar una evaluación adecuada.
- Declarará desde el inicio del proceso si existe conflicto de interés. Si se tiene sospecha de la identidad del autor(es), notificar a la revista si este conocimiento plantea cualquier posible conflicto de intereses.
- Rechazará la revisión de inmediato si no le es posible entregarla en el plazo acordado.
- Emitirá su evaluación basándose en la originalidad, la contribución del artículo a la temática, la metodología empleada, la pertinencia y actualidad de la bibliografía utilizada; el estilo, la coherencia y la calidad en la estructura y en la redacción del texto.
- Informará a la revista, de inmediato, si durante la evaluación encuentra o descubre que no tiene la experiencia necesaria para evaluar todos los aspectos del texto.
- Sus críticas serán objetivas, específicas y constructivas.
- Definirá con claridad la aprobación, rechazo o condicionamiento del texto.
- Emitirá su evaluación en el plazo acordado.
- Respetará la confidencialidad durante y después del proceso de evaluación.
- No utilizará contenido del texto revisado o en revisión.
- No involucrará a otras personas en la revisión que le fue solicitada.
- Comunicar a la revista si detecta similitud del texto con otro que haya revisado o si identifica cualquier tipo de plagio.
- No se permite transferir la responsabilidad de realizar un dictamen a ninguna otra persona, asistente o colaborador.

Registro en directorios y bases de datos de contenido científico

	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex-Catálogo)
	Índice de Citas Latinoamericanas en Ciencias Sociales y Humanidades de la UNAM (CLASE)
	Bibliografía Latinoamericana (Biblat)

Envíos online

¿Ya cuenta con nombre de usuario/contraseña para *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*?
 VAYA A IDENTIFICACIÓN
 ¿Necesita un nombre de usuario/a/contraseña?
 VAYA A REGISTRO

Es necesario registrarse e identificarse para poder enviar artículos online y para comprobar el estado de los envíos.

Requisitos para la postulación de originales

Los artículos que sean postulados para su posible publicación en *Mundo Nano*. Revista *Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología* deberán remitir la siguiente documentación completa y en su versión final a través de la interfase Open Journal Systems. No se aceptarán postulaciones que no sean enviadas por este medio:

1. **Carta de originalidad y no postulación simultánea**, esta carta también debe ser llenada con los datos del autor o autores, y, en el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos. Se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. **Formato de cesión de derechos patrimoniales**, debe ser llenado y firmado con los datos del autor o autores. En el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos, y se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
3. Anexar el contenido completo del artículo que se postula y los archivos adicionales, en su versión final. No se aceptarán cambios una vez iniciado el proceso.

Requisitos para la entrega de originales

Para la entrega del material se deberán tomar en consideración los siguientes criterios:

1. **Página de presentación**: se deberá anotar el título del artículo, el cual deberá ser corto y atractivo; el nombre del autor —o autores— y una breve semblanza curricular de no más de tres líneas. Se deberán indicar las instituciones de adscripción de cada autor, con las direcciones postales y electrónicas, así como los números telefónicos. En esta página también se deberá precisar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. Entregar el contenido textual en archivos en formato electrónico para procesador de textos, sin clave de contraseña (el envío de archivos en PDF no es pertinente para el proceso editorial).
3. Entregar fotografías e imágenes en archivos electrónicos en formato jpg (o compatible) con al menos 300 dpi de resolución. Es indispensable anexar las gráficas, tablas o cuadros en hoja de cálculo por separado. Las imágenes de gráficas, cuadros o tablas no son pertinentes para el proceso editorial.
4. Contar con los derechos de reproducción del material gráfico, imágenes, fotografías, obra artística, etcétera, ya sea por parte del propio autor (autores), o bien de terceros.
5. Una vez cumplidos los requisitos de postulación el texto será remitido a **Dictamen Editorial**.

Instrucciones para autores

1. **Naturaleza de los trabajos**: las contribuciones que se reciban para su eventual publicación deben ser resultados originales derivados de un trabajo académico de alto nivel. Sólo se aceptarán documentos vinculados con la nanociencia y la nanotecnología, incluyendo abordajes que destaquen sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, con la condición de presentar de mane-

ra explícita y detallada las estrategias teórico-metodológicas a las que se recurre y enfatizar los hallazgos producto de su aplicación.

2. **Extensión y formato**: los artículos de investigación podrán tener una extensión de entre 8,000 y 10,000 palabras, y las revisiones de entre 5,000 y 8,000 palabras. Deberán estar escritos en procesador de textos, en tamaño carta con márgenes de 2.54 centímetros, Times New Roman de 12 puntos, interlineado doble, sin espacio entre párrafos. Las páginas deberán estar foliadas desde la primera hasta la última en el margen inferior derecho. La extensión total incluye abordaje textual, bibliografía, tablas, gráficas, figuras, imágenes y todo material adicional.
3. **Exclusividad**: los trabajos enviados a *Mundo Nano* deberán ser inéditos y sus autores se comprometen a no someterlos simultáneamente a la consideración de otras publicaciones, por lo que es necesario adjuntar este documento: **Carta de originalidad y no postulación simultánea**.
4. **Coautorías**: de acuerdo con la política editorial y respecto de la autoría colectiva, se aceptarán como máximo cuatro autores, si se postularan artículos con más autores se deberá justificar la razón y naturaleza de la coautoría, quedando a juicio del Comité Editorial la aceptación o rechazo editorial del documento. En todos los casos se deberá indicar el tipo de participación de cada uno de los autores. Por ningún motivo se aceptará cambio en el orden en que fueron presentados los autores al momento de la postulación, y no será posible omitir ni agregar ningún autor que no hubiese sido señalado desde el inicio, por lo que será necesario identificar dicha información en los datos de registro.
5. **Frecuencia de publicación**: cuando un autor ha publicado en *Mundo Nano*, deberá esperar un año para publicar nuevamente.
6. **Idiomas de publicación**: se recibirán textos escritos tanto en español como en inglés.
7. **ID Autores**: es indispensable que todos y cada uno de los autores proporcionen su número de identificador normalizado ORCID. Para mayor información ingresar a www.orcid.org
8. **Institución de adscripción**: es indispensable señalar la institución de adscripción y país de todos y cada uno de los autores, evitando el uso de siglas o acrónimos. Se debe evitar la traducción de los nombres de instituciones.
9. **Anonimato en la identidad de los autores**: los artículos no deberán incluir en el cuerpo del artículo, ni en las notas a pie de página información que revele su identidad, ello con el fin de asegurar una evaluación anónima por parte de los pares académicos que realizarán el dictamen. Si es preciso, dicha información podrá agregarse una vez que se acredite el proceso de revisión por pares.
10. **Estructura de los artículos**: los artículos incluirán una introducción que refleje con claridad los antecedentes del trabajo, el método o estrategia de análisis a la que se recurre, discusión, resultados, conclusiones y bibliografía. Si así lo consideran los autores se podrán presentar secciones y apartados propiamente jerarquizados y diferenciados sólo con el uso de tipografía (sin usar números arábigos o romanos).
11. **Título**: el título del artículo de máximo 15 palabras deberá estar en español e inglés y deberá expresar de manera clara, concisa y descriptiva el contenido.

12. **Resumen y abstract:** deberá integrarse un resumen en español e inglés, de máximo 150 palabras, donde se describa el tema, propósito y resultados principales del trabajo. Se recomienda que el resumen responda a los siguientes temas: pregunta a la que responde el texto, marco o perspectiva teórica asumida, metodología empleada y principales hallazgos.
13. **Palabras clave y keywords:** se deberá incluir una lista de 3 a 5 palabras clave en español e inglés.
14. **Uso de siglas y acrónimos:** para el uso de acrónimos y siglas en el texto, la primera vez que se mencionen, se recomienda escribir el nombre completo al que corresponde y enseñar a colocar la sigla entre paréntesis. Ejemplo: Petróleos Mexicanos (Pemex), después sólo Pemex.
15. **Anexos y apéndices:** los artículos no incluirán anexos o apéndices, para ese caso se sugiere al autor el depósito de los mismos en repositorios de datos y, en su caso, indicar el DOI correspondiente para consulta.
16. **Notas:** las notas deberán indicarse a pie de página, estar numeradas y ser las estrictamente necesarias. Las notas a pie de página se reservarán para ampliaciones al texto o aclaraciones del/la autor/a, no podrán utilizarse para indicar bibliografía con locuciones latinas.
17. **Tablas y figuras:** se incluirán al final del artículo con la anotación precisa para su inclusión en el lugar donde son mencionados en el texto. Por ejemplo: Aquí tabla 1. La numeración de las tablas será consecutiva, en orden ascendente y con números arábigos. De igual manera el título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de tabla. Los autores tendrán la obligación de revisar que la fuente de todas las tablas y figuras esté indicada en la bibliografía final.
18. **Elementos gráficos:** todos los elementos gráficos, esquemas, mapas, etc., se nombrarán Figuras y tendrán una numeración consecutiva en números arábigos. El título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de cada figura. El autor tendrá la obligación de revisar que las fuentes de todas las figuras estén indicadas en la bibliografía final. Además de incluirlos en el artículo, todo elemento gráfico se entregará en archivo independiente en formato jpg (o compatible), con una resolución mínima de 300 dpi. Si las gráficas son elaboradas en Microsoft Excel, se deberá anexar el archivo fuente.
19. **Información adicional:** los artículos no incluirán epígrafes ni dedicatorias.
20. **Las referencias y citas bibliográficas:** al final del artículo deberán indicarse todas y cada una de las fuentes citadas en el cuerpo del texto (incluyendo notas, fuentes de las tablas y figuras). El autor debe revisar cuidadosamente que no haya omisiones ni inconsistencias entre las obras citadas y la bibliografía. Se incluirán en la lista de referencias sólo las obras citadas en el cuerpo y notas del artículo. La bibliografía deberá presentarse estandarizada recurriendo a la norma Chicago, tomando como guía los siguientes ejemplos:

Artículos en revistas (no se abrevien los títulos ni de los artículos ni de las revistas):

- Takeuchi, N. 1998. Cálculos de primeros principios: un método alternativo para el estudio de materiales. *Ciencia y Desarrollo*, 26(142): 18.

Libros:

- Delgado, G. C. 2008. *Guerra por lo invisible: negocio, implicaciones y riesgos de la nanotecnología*. México: CEIICH, UNAM.

Internet:

- NobelPrice.org. 2007. The Nobel Prize in Physics 1986. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1986/press.html

Estos lineamientos fueron aprobados por el Comité Científico y el Comité Editorial de *Mundo Nano*. *Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, el día 12 de febrero de 2018, y se reflejará en los contenidos que se publiquen a partir de 2019).

Lista de comprobación de preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, se les requiere a los autores que indiquen que su envío cumpla con todos los siguientes elementos, y que acepten que envíos que no cumplan con estas indicaciones pueden ser devueltos al autor.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha enviado previamente a otra revista (o se ha proporcionado una explicación en Comentarios al / a la editor/a).
2. El archivo enviado está en procesador de palabras, sin contraseña de lectura.
3. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.
4. El texto tiene interlineado simple; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas están dentro del texto en el sitio que les corresponde y no al final del todo.
5. El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las instrucciones para autores, que se pueden encontrar en Acerca de la revista.
6. Si está enviando a una sección de la revista que se revisa por pares, tiene que asegurarse de que las instrucciones en garantizar una evaluación por pares anónima han sido seguidas.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

Garantizar una evaluación por pares anónima

Para asegurar la integridad de la evaluación por pares anónima para el envío a la revista, se debe intentar que los autores y los revisores desconozcan sus identidades entre ellos. Esto implica que los autores, editores y revisores (los cuales suben documentos como parte de su revisión) comprueben si los siguientes pasos se han seguido cuidadosamente en cuanto al texto y las propiedades del archivo:

1. Los autores del documento han eliminado sus nombres del texto, con "Autor/a" y el año que se usa en las referencias y en las notas a pie de página, en vez del nombre de los autores/as, el título del artículo, etcétera.
2. En los documentos de Microsoft Office, la identificación del autor también debe eliminarse de las propiedades del archivo.

Para Microsoft 2003 y versiones previas, y versiones de Word de Macintosh:

- Seleccione en el menú Archivo: Guardar como > He-

rramientas (u Opciones en Mac) > Seguridad > Eliminar información personal en las propiedades del archivo al guardar > Guardar.

Para **Macintosh Word 2008** (y futuras versiones):

- En el menú Archivo seleccione “Propiedades”.
- En la pestaña Resumen elimine la información identificativa de todos los campos.
- Guarde el archivo.

Para **Microsoft 2007** (Windows):

- Haga clic en el botón de Office en la esquina superior izquierda de la aplicación Office
- Seleccione “Preparar” en el menú Opciones.
- Seleccione “Propiedades” para el menú Opciones de “Preparar”.
- Elimine toda la información de los campos de propiedades del documento que aparecen debajo de menú principal de opciones.
- Guarde el documento y cierre la sección de campos de propiedades del documento.

Para **Microsoft 2010** (Windows):

- En el menú Archivo seleccione “Preparar para compartir”.
- Haga clic en el icono “Comprobación de problemas”.
- Haga clic en el icono “Inspeccionar documento”.
- Desmarque todas las casillas excepto “Propiedades del documento e información personal”.
- Ejecute el inspector de documento, el cual realizará una búsqueda en las propiedades del documento e indicará si algún campo de propiedades del documento contiene alguna información.
- Si el inspector de documento encuentra información se lo notificará y le dará la opción “Eliminar todo”, en la cual tendrá que hacer clic para eliminar todas las propiedades del documento y la información personal.

Para archivos **PDF**:

- En los PDFs, los nombres de los autores/as también deben ser eliminados de las propiedades del documento que se encuentran debajo de Archivo en el menú principal de Adobe Acrobat.



ICAT
Instituto de Ciencias Aplicadas
y Tecnología

