



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

APLICACIONES BIOMÉDICAS DE NANOPARTÍCULAS CON ESTRUCTURA CORE-SHELL



Gema Bautista Moncada



**Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Grado en Farmacia
Departamento de Química Inorgánica
Tutora: María Isabel Domínguez Leal
Cotutora: Svetlana Ivanova**

**TRABAJO FIN DE GRADO
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

APLICACIONES BIOMÉDICAS DE NANOPARTÍCULAS CON ESTRUCTURA CORE-SHELL

Gema Bautista Moncada
Sevilla, febrero 2019

RESUMEN

La nanotecnología ha permitido el avance en la biomedicina, desarrollando nanopartículas con estructura núcleo-cubierta (“*core-shell*”) que presentan características muy prometedoras en este campo. La reducción de tamaño de los materiales utilizados para la síntesis de estas nanopartículas hace que aparezcan nuevas propiedades que las hacen aptas para su uso en biomedicina.

Estas nanopartículas tienen una estructura bien definida, un núcleo y una cubierta de diferente naturaleza, que les proporcionan un comportamiento adecuado para su uso *in vivo* como agentes de contraste, biosensores y vectores en la liberación dirigida de fármacos, entre otros usos. Dependiendo de la aplicación final se utilizarán unos materiales u otros.

Para poder utilizarlas en biomedicina hay que recubrirlas con materiales biocompatibles que aumenten las propiedades biofarmacéuticas y reduzcan la toxicidad. Así mismo, para aumentar la especificidad del resultado se funcionalizan con ligandos específicos de cada célula, órgano o tejido a detectar.

El uso como agentes de contraste en técnicas de imagen ha mejorado la resolución de las imágenes obtenidas, consiguiendo imagen de tejidos/órganos que antes no se obtenían y reduciendo la citotoxicidad de los agentes usados tradicionalmente. En los biosensores han proporcionado una reducción en el tiempo de análisis, mejorando la sensibilidad en la detección y aumentando la especificidad.

Como transportadores específicos de fármacos han revolucionado los tratamientos convencionales, ya que disminuyen los efectos secundarios, aumentan la eficacia terapéutica y mejoran las propiedades biofarmacéuticas de los fármacos empleados, al dirigirse específicamente hacia una diana terapéutica.

Todo esto las convierte en unas de las nanopartículas con mayor potencial terapéutico ya que han mejorado el diagnóstico, tratamiento y la prevención de enfermedades.

Palabras Clave: *core-shell*, biomedicina, biomagen, biosensor, liberación controlada de fármacos

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| GLOSARIO DE ABREVIATURAS | 5 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 1.1 NANOPARTÍCULAS: HISTORIA Y SÍNTESIS | 6 |
| 1.2 TIPOS DE NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL..... | 8 |
| 1.3 APLICACIONES DE LAS NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL | 9 |
| 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN | 10 |
| 3. METODOLOGÍA..... | 11 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 13 |
| 4.1 TOXICIDAD..... | 13 |
| 4.1.1 ESTRATEGIAS DE RECUBRIMIENTO | 15 |
| 4.2 APLICACIONES BIOMÉDICAS | 16 |
| 4.2.1 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN BIOIMAGEN..... | 16 |
| 4.2.1.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA | 17 |
| 4.2.1.2 IMAGEN ÓPTICA | 20 |
| 4.2.2 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN BIOSENSORES..... | 24 |
| 4.2.2.1 BIOSENSORES ÓPTICOS | 25 |
| 4.2.3 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN ENTREGA DIRIGIDA DE FÁRMACOS | 27 |
| 4.2.3.1 OTROS NANOSISTEMAS UTILIZADOS EN LA ENTREGA DIRIGIDA DE FÁRMACOS | 30 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 32 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA..... | 33 |

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------------|--|
| NPs | Nanopartículas |
| CSNPs | Nanopartículas <i>core-shell</i> |
| MRI | Imagen por resonancia magnética |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| WoS | Web of Science |
| SRE | Sistema reticuloendotelial |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| PEG | Polietilenglicol |
| PVP | Polivinilpirrolidona |
| PLL | Poli-L-lisina |
| PDA | Polidopamina |
| PET | Tomografía por emisión de positrones |
| T₁ | Relajación longitudinal |
| T₂ | Relajación transversal |
| SPIONs | Nanopartículas super paramagnéticas de hierro |
| USPIONs | Nanopartículas ultra pequeñas super paramagnéticas de hierro |
| NIR | Luz infrarroja cercana |
| QDs | Puntos cuánticos o " <i>quantum dots</i> " |
| EGFR | Receptor del factor de crecimiento epidérmico |
| cRGD | Péptido cíclico Arg-Gly-Asp |
| PSCA | Antígeno de células madre prostáticas |
| C-Dots | Puntos cuánticos de carbono |
| BHE | Barrera hematoencefálica |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| SPR | Resonancia de plasmón de superficie |
| Cyt-C | Citocromo c |
| Cy3 | Colorante de cianina con fluorescencia verdosa |
| GSH | Glutación |
| PEC | Fotoelectroquímico |
| MPA | Ácido 3-mercaptopropiónico |
| E.Coli O157:H7 | <i>Escherichia coli</i> O157:H7 |
| PEI | Polietilenimina |
| Ab | Anticuerpo |
| TRAIL | Ligando inductor de la apoptosis |
| DOX | Doxorrubicina |
| PGLA | Poli (ácido láctico-co-glicólico) |
| AuNPs | Nanopartículas de oro |
| CNTs | Nanotubos de carbono |
| SWCNT | Nanotubos de carbono de pared simple |
| MWCNT | Nanotubos de carbono de pared múltiple |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 NANOPARTÍCULAS: HISTORIA Y SÍNTESIS

La primera vez que se habló de nanotecnología fue en 1959, en una conferencia que dio el premio Nobel de física de 1965 Richard Feynman. En ella, Feynman expuso la posibilidad de almacenar todos los tomos de una enciclopedia en la punta de un alfiler (Bhushan, 2017). Por lo que planteó, sin saberlo, los primeros indicios de una de las ciencias que más ha avanzado en las últimas décadas.

La nanotecnología se puede definir como la ciencia que se encarga del estudio y la aplicación de los nanomateriales, es decir, de los materiales que tienen dimensiones por debajo de los 100 nm (10^{-9} m). Abarca numerosos campos, desde la biomedicina a la electrónica, pasando por la agricultura (Chatterjee et al., 2014), por lo que en los últimos años ha experimentado un enorme desarrollo causado por las infinitas aplicaciones que se están descubriendo (Arroyo et al., 2014).

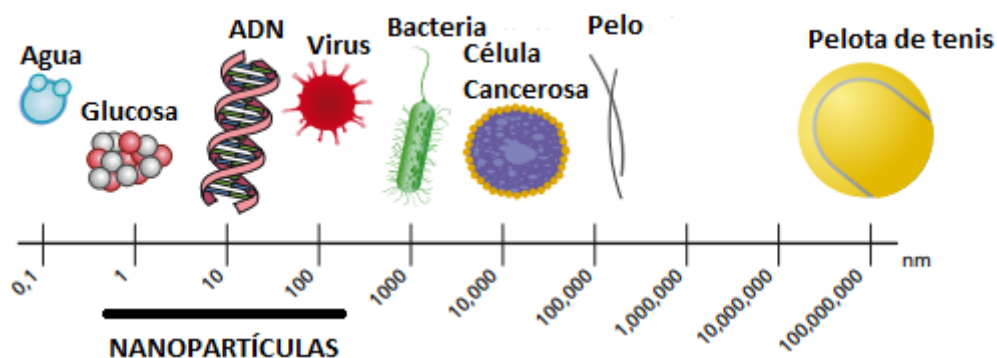


Figura 1. Representación del tamaño de los objetos en la escala nanométrica. Ilustración adaptada de (Savolainen et al., 2015)

Gracias al avance de la nanotecnología se han podido estudiar en profundidad las nanopartículas (NPs): materiales que tienen sus tres dimensiones en la escala nanométrica (1-100 nm) y que presentan propiedades fisicoquímicas novedosas con respecto al mismo material desarrollado en otra escala superior (materiales másicos, *bulk materials*) (Moeinzadeh and Jabbari, 2017). Las propiedades más importantes de los materiales en nanoescala son:

- I. El aumento de la relación superficie/volumen hace que aumente la relación entre el número de átomos en superficie y el número de átomos internos.

- II. El pequeño tamaño de las partículas provoca el cambio radical que sufren las propiedades física y químicas de la materia, como el aumento de la conductividad eléctrica.

En un principio se empezaron a estudiar las NPs simples, pero en la década de 1980 se descubrió que las NPs heterogéneas (compuestas o tipo sándwich) tienen mejor eficiencia que las individuales e incluso nuevas propiedades; no fue hasta la década de 1990 cuando se desarrollaron las NPs multicapas, con el objetivo de mejorar las NPs sintetizadas hasta el momento, apareciendo así el término “*Core-Shell*” (Núcleo-Cubierta) (Reviews and Rourkela, 2011).

Las NPs *Core-Shell* (CSNPs) poseen 2 partes bien diferenciadas: (véase figura 2)

- Un núcleo o *core*.
- Una cubierta o *shell*.

El avance en la síntesis de estas NPs ha permitido diseñar NPs de formas diversas: esferas, cubos, hexágonos, discos, matrioshkas, etc. La forma dependerá de la aplicación y de ciertos factores que intervienen durante la síntesis, como el medio de síntesis, la temperatura, el pH, etc (Reviews and Rourkela, 2011).



Figura 2. Representación de la estructura general de una nanopartícula *core-shell*. Ilustración adaptada de (Arroyo et al., 2014).

Para conseguir estas NPs, se utilizan diferentes métodos de síntesis que se engloban en una de las dos posibles estrategias existentes: “*top-down*” (de arriba hacia abajo) o “*bottom-up*” (de abajo hacia arriba). El enfoque “*top-down*” se basa en disminuir el tamaño de los materiales hasta llegar al tamaño requerido usando, principalmente, métodos físicos, aunque también pueden utilizarse técnicas químicas,

eléctricas o térmicas. Por el contrario, el enfoque “*bottom-up*” consiste en el ensamblaje de las moléculas individuales, utilizando métodos químicos (véase figura 3) (Yaya, 2014).

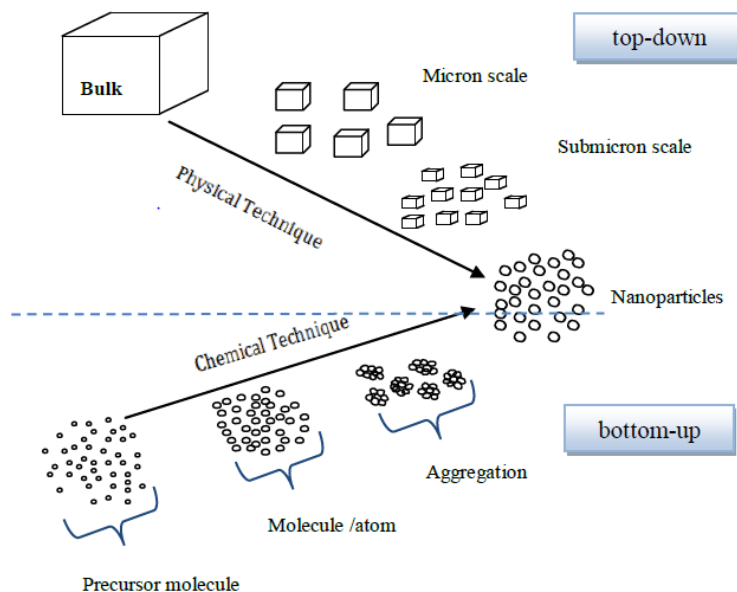


Figura 3. Métodos de síntesis “*top-down*” y “*bottom-up*” (Yaya, 2014).

Ambos métodos tienen sus ventajas y desventajas; sin embargo, con el enfoque “*bottom-up*” se consigue un tamaño de partícula mucho más pequeño y homogéneo. Para la síntesis CSNPs el enfoque “*bottom-up*” ha demostrado ser más adecuado, ya que se requiere de un control más exhaustivo para conseguir un recubrimiento uniforme de los materiales que forman parte de la cubierta; aunque se puede utilizar una combinación de ambos enfoques, sintetizando las partículas del núcleo mediante “*top-down*” y recubriéndolas con materiales obtenidos desde “*bottom-up*” (Reviews and Rourkela, 2011).

1.2 TIPOS DE NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL

La clasificación de las CSNPs es una tarea compleja. Se puede hacer, por ejemplo, en función de su aplicación industrial o de alguna propiedad química; pero en este caso, se clasificarán en función de la naturaleza de los materiales usados para formar el núcleo y la cubierta, formándose así cuatro grandes grupos: (a) inorgánico/inorgánico, (b) inorgánico/orgánico, (c) orgánico/inorgánico y (d) orgánico/orgánico (Reviews and Rourkela, 2011).

- (a) inorgánico/inorgánico: es el grupo más importante; utilizado para mejorar la eficiencia de la bioimagen óptica o el marcaje biológico, entre otras aplicaciones. Tanto el núcleo como la cubierta están formados por materiales inorgánicos, aunque se pueden subdividir en función de si contienen metal, óxido de metal, sílice u otros compuestos inorgánicos.
- (b) inorgánico/orgánico: formadas por un núcleo de metal/sílice/óxido de metal o compuesto metálico y una cubierta de polímero u otro material orgánico de alta densidad. Tienen mayor biocompatibilidad con el cuerpo humano.
- (c) orgánico/inorgánico: estructuralmente inversas a las anteriores. Han demostrado eficacia en el campo de la biotecnología, inmunodetección y otras aplicaciones biomédicas.
- (d) orgánico/orgánico: tanto el núcleo como la cubierta están formadas por polímeros u otro material orgánico. Se las conoce como partículas inteligentes y tienen una amplia aplicación en la liberación de fármacos, biosensores o biomateriales, entre otros.

1.3 APLICACIONES DE LAS NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL

En los últimos años las CSNPs han sido objeto de la investigación de los científicos debido a su gran diversidad de estructuras, aplicaciones potenciales y métodos de síntesis simples y con fácil control (Khatami et al., 2018).

Debido a las propiedades únicas que poseen, las CSNPS, tienen un amplio abanico de aplicaciones que incluyen catálisis, electrónica, fabricación textil, tratamiento del agua, etc (Moeinzadeh and Jabbari, 2017). Esta revisión se centra en las aplicaciones biomédicas, ya que es uno de los campos que más ha crecido en los últimos tiempos, y en los que este tipo de NPs tiene más ventajas frente a otras (Chatterjee et al., 2014):

- Menor toxicidad y conjugación con otras moléculas bioactivas. El recubrimiento del núcleo con un material benigno disminuye la toxicidad y, en algunos casos, mejora las propiedades de la NP.
- Aumento de la dispersabilidad y compatibilidad bio- y citológica. Se usan materiales hidrofílicos aptos para su dispersión en los sistemas biológicos.

- Mayor estabilidad térmica y química. Los materiales inertes que forman la cubierta de la NP protegen al núcleo de posibles cambios.

Las aplicaciones son muy diversas e interesantes y aunque algunas se llevan desarrollando durante décadas, otras están aún en etapas de innovación (Reviews and Rourkela, 2011). Algunas de estas aplicaciones son: el uso en la terapia hipertérmica contra el cáncer, imagen por resonancia magnética (MRI), imagen óptica, biosensores, vectorización de genes o fármacos, interacción con el ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) (Chatterjee et al., 2014).

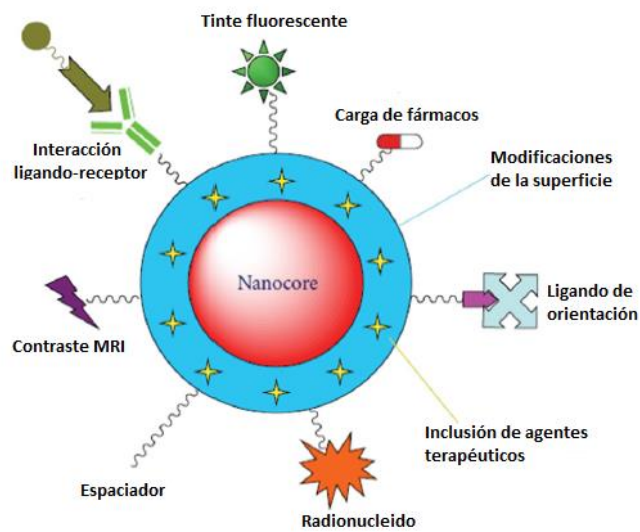


Figura 4. Esquema de las aplicaciones más destacables de las CSNPs en biomedicina. Ilustración adaptada de (Chatterjee et al., 2014).

Por estos motivos, el interés de esta revisión bibliográfica radica en profundizar en el conocimiento de algunas de las aplicaciones que tienen las CSNPs en el campo de la medicina.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo general de este trabajo de revisión bibliográfica es analizar, a través de la recopilación de información, la situación de las CSNPs en los últimos seis años, ya que se presentan como las NPs más prometedoras para aplicaciones biomédicas, al tener una baja toxicidad, un alto grado de dispersión y una elevada estabilidad térmica y química.

Como objetivos específicos se han planteado:

- Aprender cuales son las características fisicoquímicas que hacen a estas NPs tan prometedoras y revolucionarias en el ámbito biológico.
- Identificar las aplicaciones biomédicas más importantes de las CSNPs, estudiando sus toxicidades, caracterización y síntesis.
- Comparar el uso de las CSNPs como vectorización de fármacos con otras NPs empleadas con el mismo fin.

3. METODOLOGÍA

La metodología empleada para elaborar esta revisión bibliográfica ha consistido en la recopilación de artículos científicos, publicados en los últimos seis años en las bases de datos *PubMed*, *Web of Science (WoS)* y *Scopus*, aprovechando el dominio de la Universidad de Sevilla, para acceder a un mayor número de artículos de forma gratuita.

Además, se ha utilizado el gestor de referencias bibliográficas Mendeley como herramienta de apoyo para organizar de manera más eficiente las referencias bibliográficas y facilitar así su redacción.

En primer lugar, se ha definido que el periodo de búsqueda de las publicaciones sea desde 2014 hasta 2018, estableciendo unas series de palabras claves: “*core-shell and biomedical applications*” (descriptor 1), “*core-shell and drug delivery*” (descriptor 2), “*core-shell and toxicity*” (descriptor 3), “*core-shell and biosensor*” (descriptor 4) y “*core-shell and imaging*” (descriptor 5).

A continuación, se ha acotado la búsqueda fijando una serie de filtros, tales como el tipo de publicación (artículo o *review*) o el área de investigación (farmacología, bioquímica, genética, química, etc.); esto último no ha sido posible en la base de datos PubMed ya que se trata de una base de datos más específica de la clínica, por lo que en este caso se ha acotado la búsqueda filtrando por especie (humana).

Los resultados obtenidos se pueden observar en la tabla 1, que refleja el número publicaciones obtenidas en cada base de datos al aplicar los diferentes descriptores y filtros descritos anteriormente.

Una vez realizada la búsqueda de información, todos los artículos obtenidos se han ordenado en orden creciente de importancia para trabajar sobre los más relevantes.

| DESCRPTORES | BASES DE DATOS | | |
|---------------------|----------------|------------|---------------|
| | <i>PubMed</i> | <i>WoS</i> | <i>Scopus</i> |
| Descriptor 1 | 90 | 773 | 462 |
| Descriptor 2 | 460 | 2038 | 71 |
| Descriptor 3 | 158 | 381 | 204 |
| Descriptor 4 | 93 | 223 | 92 |
| Descriptor 5 | 263 | 1145 | 548 |

Tabla 1. Número de resultados obtenidos en la búsqueda de artículos en cada base de datos usando los distintos descriptores y filtros.

Para analizar los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos y poder compararlos a nivel global, se han realizado las siguientes gráficas:

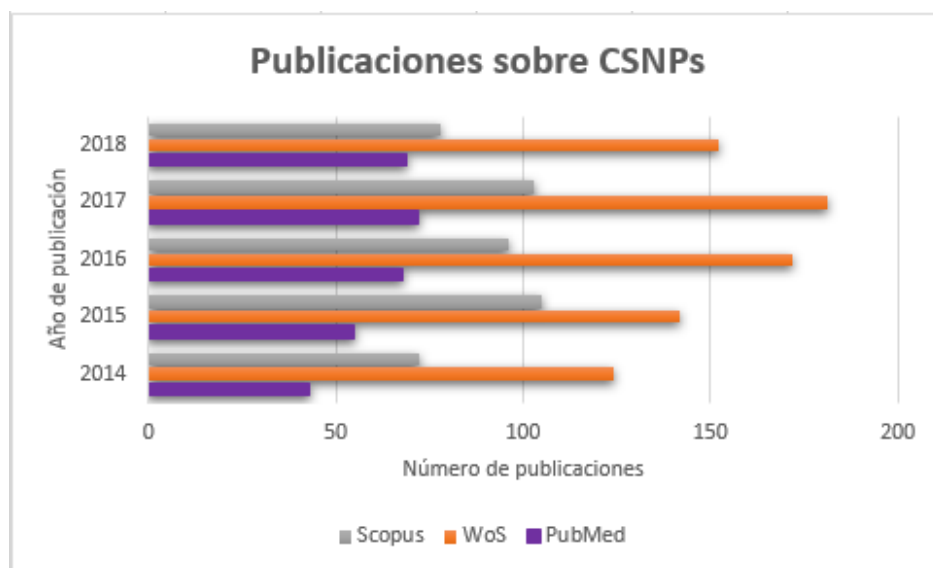


Figura 5. Representación gráfica de la evolución en el número de publicaciones que hay sobre CSNPs en su uso en biomedicina en las bases de datos consultadas en los últimos cinco años.

Se puede observar en la figura 5 que el estudio de las aplicaciones biomédicas de las CSNPs tuvo en el año 2017 un máximo, pero sigue siendo un tema de actualidad sobre el que se sigue investigando bastante

También se puede concluir (véase figura 6), que el número de publicaciones encontradas en la base de datos PubMed, por lo general, es inferior al encontrado en Scopus o WoS. Esto se debe a que PubMed es una base de datos enfocada al área biomédica. Y en cuanto a los descriptores usados, se pone de manifiesto que el uso de

estas NPs como biosensores es uno de los campos de investigación menos estudiados en los últimos cinco años, al haber menor número de publicaciones.

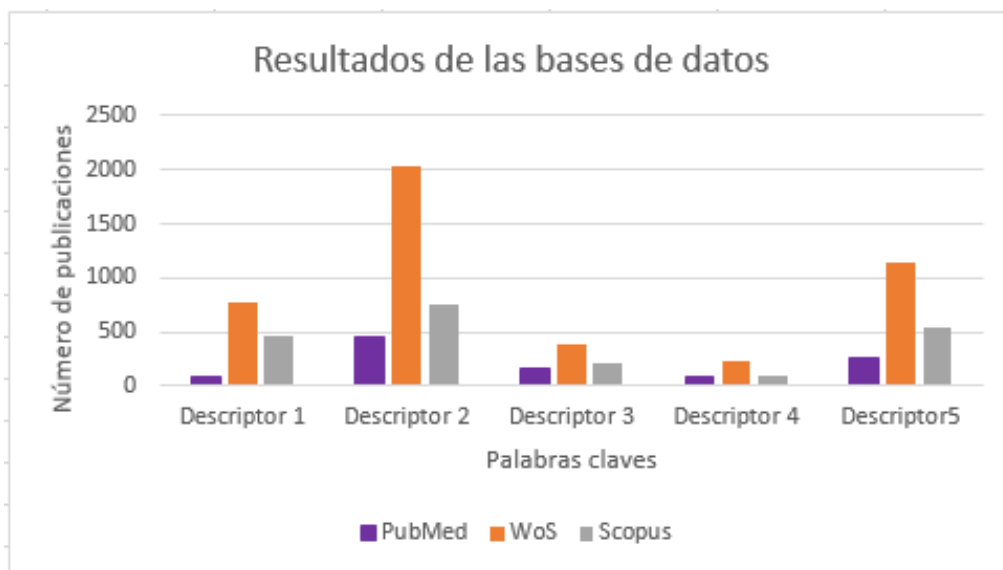


Figura 6. Representación gráfica de los resultados obtenidos en cada base de datos al aplicar los diferentes descriptores y filtros de búsqueda.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 TOXICIDAD

Las CSNPs para poder ser empleadas en el ser humano tienen que cumplir unos requisitos de biocompatibilidad (Zhang et al., 2012) (Babayevska et al., 2017):

- ✓ Deben ser materiales no tóxicos y homogéneos para tener una distribución uniforme en el tejido.
- ✓ El radio hidrodinámico de la NP tiene que ser pequeño para que esté un mayor tiempo circulando por la sangre y así evitar ser captado por el sistema reticuloendotelial (SRE).
- ✓ Emplear moléculas hidrófilas como polisacáridos o polímeros en la superficie de las NPs, para aumentar así el tiempo de circulación; además, este tipo de moléculas pueden atravesar membranas y aumentan la estabilidad en el medio.
- ✓ Controlar las propiedades magnéticas de las partículas, ya que sustancias magnéticamente puras presentan problemas como que se degraden al entrar en contacto con la sangre o que la estructura cambie al ponerse en contacto con un campo magnético externo.

El tamaño de estas NPs debe ser lo suficientemente pequeño para evadir la filtración esplénica, pero lo suficientemente grande para evitar la depuración renal. Si tienen un tamaño mayor de 200 nm serán secuestrados por los fagocitos del bazo y si son menor de 5 nm se eliminarán por vía renal (Sun et al., 2008).

Estas NPs tienen un tamaño similar a las proteínas naturales del organismo, por lo que llegan a sitios donde los iones libres no llegan (Binns, 2014). Esto tiene ventajas para su aplicación *in vivo*, pero también tiene desventajas, ya que producen citotoxicidad.

La presencia de concentraciones crecientes de CSNPs tiene un efecto dosis dependiente sobre la capacidad de diferenciación de las células. Además, también producen rupturas de membranas celulares, daño en el ADN, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), estrés oxidativo, etc. (Gallo et al., 2013).

Pueden alterar también las vías de señalización intracelular por diferentes mecanismos: (Binns, 2014)

- ✘ Al aumentar la concentración de ROS, producen efectos genotóxicos.
- ✘ La expresión génica se ve modificada debido a la localización perinuclear de las NPs y al estrés oxidativo.
- ✘ El estado de activación de las proteínas se ve alterado por la interferencia de las NPs en los receptores de superficie celular.

Todos estos daños son causados por la agregación de las NPs en un medio biológico (Abedin et al., 2018).

Diversos estudios han demostrado la importancia que tiene el recubrimiento del núcleo con un material adecuado en la toxicidad final (Gallo et al., 2013) ya que el tamaño, la forma y las propiedades fisicoquímicas del material de la cubierta determinan el alcance de las interacciones a nivel celular (Binns, 2014).

Por lo que, si se recubre con un material adecuado: (Abedin et al., 2018) (Hossen et al., 2018)

- Hay una menor tendencia a la agregación.
- Mayor dispersabilidad.
- Estabilidad mejorada mediante fuerzas de atracción y repulsión.
- Menor oxidación superficial y citotoxicidad (previene la liberación de componentes potencialmente tóxicos (Sun et al., 2008)).

- Mayor captación por la célula diana y posibilidad de conjugación con biomoléculas.
- Aumenta el tiempo de circulación por la sangre al evitar el SRE.
- Reduce los objetivos no específicos.

La carga superficial también desempeña un papel importante. Las NPs cargadas positivamente tienden a adherirse a la superficie de las células y las cargadas negativamente se absorben más rápidamente en el hígado, disminuyendo en ambos casos el tiempo de circulación (Sun et al., 2008).

4.1.1 ESTRATEGIAS DE RECUBRIMIENTO

Las estrategias de recubrimiento dependen de la naturaleza química de la partícula a recubrir y de su aplicación final. Pero todas tienen en común que son estables a un amplio rango de pH, alta fuerza iónica y con grupos funcionales aptos para la unión a biomoléculas (Binns, 2014).

Para aplicaciones biomédicas, los materiales más comúnmente utilizados para funcionalizar las CSNPs son los recogidos en la tabla 2.

| NATURALEZA | MATERIAL | VENTAJA | REFERENCIA |
|-------------------|----------------------------|---|-------------------------|
| Orgánica | Polietilenglicol (PEG) | Mejora la biocompatibilidad, tiempo de circulación sanguínea e internalización de las NPs | (Abdollah et al., 2017) |
| Orgánica | Polivinilpirrolidona (PVP) | Mejora el tiempo de circulación sanguínea | (Abdollah et al., 2017) |
| Inorgánica | Sílice | Proporciona estabilidad y evita la agregación | (Abdollah et al., 2017) |
| Inorgánica | Oro (Au) | Protege frente a la aglomeración | (Abdollah et al., 2017) |
| Orgánica | Poli-L-lisina (PLL) | Mejora la solubilidad y aumenta la circulación sanguínea | (Abedin et al., 2018) |
| Orgánica | Polidopamina (PDA) | Mejora la biocompatibilidad de la NP | (Ma et al., 2017) |
| Orgánica | Quitosano | Biodegradable, no antigénico, atóxico y biofuncional | (Justin et al., 2018) |

Tabla 2. Diferentes materiales que se pueden usar para funcionalizar las CSNPs para su uso en aplicaciones biomédicas.

4.2 APLICACIONES BIOMÉDICAS

Entre las diferentes aplicaciones biomédicas que tienen estas NPs, cabe destacar su uso como transportadores específicos de fármacos, biosensores y agentes de contrastes en bioimagen.

La estructura general que presentan las CSNPs empleadas en estas aplicaciones es la siguiente: (I) un núcleo, (II) una cubierta biocompatible (III) un vector biológico (anticuerpo, ADN, polisacáridos, etc.) que se une a su diana biológica (tejidos, células, macromoléculas, etc.) y (IV) un agente terapéutico (véase figura 7) (Zhang et al., 2012).

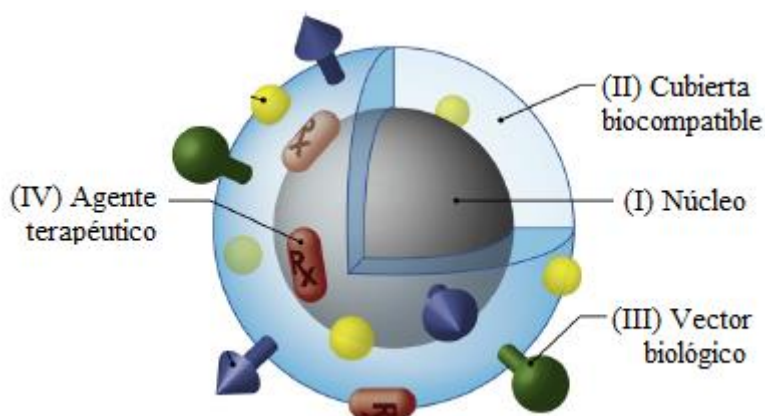


Figura 7. Representación gráfica de la estructura general de una CSNPs empleada en biomedicina. Imagen adaptada de (Sun et al., 2008).

4.2.1 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN BIOIMAGEN

La bioimagen ha desempeñado un papel muy importante en la mejora de la salud humana a nivel de diagnóstico (*in vivo* e *in vitro*), tratamiento y prevención de enfermedades (Chatterjee et al., 2014). De ahí que el desarrollo de las técnicas MRI, imagen óptica o tomografía por emisión de positrones (PET), sea un tema emergente en los últimos años (Cui et al., 2016).

En estas técnicas, a menudo, se utilizan agentes de contrastes para mejorar el diagnóstico. Estos agentes de contrastes suelen ser CSNPs semiconductoras (estructura inorgánica/inorgánica) para imagen óptica o magnéticas (estructura inorgánica/orgánica) para MRI; en algunos casos se utilizan NPs híbridas (semiconductoras y magnéticas) para aplicar ambas técnicas de forma simultánea (Reviews and Rourkela, 2011).

4.2.1.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética es una técnica de diagnóstico no invasiva que se basa en la propiedad de alineamiento que tienen los protones de agua cuando se les aplica un campo magnético. Detectándolos cuando se relajan tras la aplicación de un pulso de radiofrecuencia. Esta relajación puede ser longitudinal (T1) o transversal (T2) (Gallo et al., 2013) (Sun et al., 2008) (Anbazhagan et al., 2016).

Los agentes de contrastes más usados en esta técnica son NPs magnéticas, ya que tienen super paramagnetismo, alta coercitividad, baja temperatura de Curie, estructura de espín intrínseca y alta susceptibilidad magnética (Chatterjee et al., 2014).

Estas propiedades desaparecen al eliminar el campo magnético externo, lo que hace que haya una menor tendencia de agregación de las NPs entre sí, y que sean más fácilmente eliminadas por el sistema circulatorio (Reviews and Rourkela, 2011).

Los lantánidos y los metales de transición tienen estas propiedades, de ahí que sean de los agentes más utilizados (Chatterjee et al., 2014).

Los compuestos basados en gadolinio son los contrastes más comúnmente utilizados, siendo agentes de tipo T1 (contrastos positivos o brillantes). Los basados en óxidos de hierro (Fe_nO_m) han surgido como alternativa a los mencionados anteriormente, por su capacidad para mostrar lesiones no apreciables por los compuestos de Gd (véase figura 8), son agentes de tipo T2 (contrastos negativos u oscuros) (Sun et al., 2008) (Zhang and Wagner, 2018).

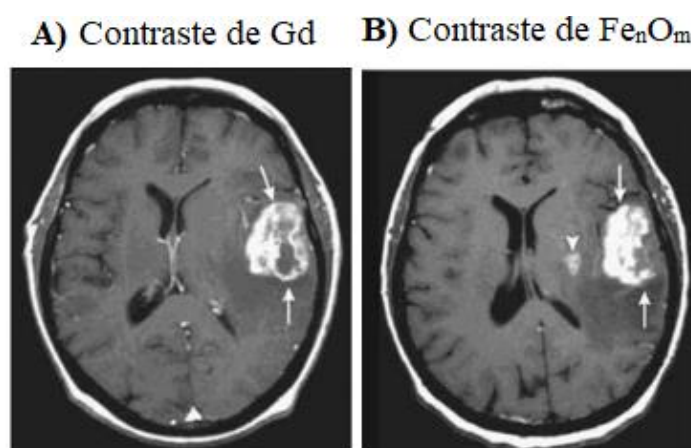


Figura 8. Paciente con accidente cerebrovascular al que se le ha realizado MRI de dos formas diferentes: (A) utilizando contraste a base de Gd; y (B) con contraste a base de Fe_nO_m .

Puede observarse que la imagen (B) muestra más lesiones (flechas) que la (A). Ilustración adaptada de (Neuwelt et al., 2009).

➤ *CONTRASTES BASADOS EN GADOLINIO*

Tradicionalmente, los agentes de contraste de Gd se han utilizado en forma de quelatos (ion metálico libre estabilizado por un agente quelante); pero debido a la citotoxicidad que producen se están dejando de utilizar (Babayevska et al., 2017). Además, la relaxividad (efectividad paramagnética) de las NPs de Gd y su carga útil, es más alta que la de los quelatos, debido a la mayor concentración de Gd^{3+} por partícula (Zhang and Wagner, 2018) (Cui et al., 2016).

Este enfoque potencia la intensidad de la señal en MRI y reduce la toxicidad del Gd, ya que se ha visto que poniéndolo solo o en la cubierta o en el núcleo de la CSNP sigue siendo apto como contraste en MRI (Woźniak et al., 2017).

Sin embargo, hay que funcionalizar la superficie de las NPs con compuestos orgánicos o inorgánicos (véase tabla 2) para hacerlas más biocompatibles y adecuadas para funciones terapéuticas (Babayevska et al., 2017). Además hay que conseguir un tamaño de NP menor a 10 nm para su excreción renal y evitar la acumulación en el organismo (Zhang and Wagner, 2018).

Las CSNPs ZnO/Gd_2O_3 (Woźniak et al., 2017), Gd/Au (Zhang and Wagner, 2018) y MoS_2/Gd (Anbazhagan et al., 2016) son tres ejemplos de CSNPs que han demostrado que al utilizar esta formulación se mejoraba la calidad de imagen obtenida con respecto a los quelatos debido a una mayor relajación de los protones de agua. Asimismo, disminuyen la fuga de iones de Gd libres haciéndolos menos tóxicos (Anbazhagan et al., 2016).

Las CSNPs basadas en Gd han demostrado tener muchas propiedades positivas para su uso en MRI, pero como este metal no tiene ciclo bioquímico en el cuerpo humano, se acumula y puede causar efectos secundarios dañinos. De ahí que los agentes de contrastes basados en Fe_nO_m se hayan postulado como sustitutos potenciales del Gd (Chatterjee et al., 2014).

➤ *CONTRASTES BASADOS EN ÓXIDOS DE HIERRO*

Los Fe_nO_m más utilizados en biomedicina son la magnetita (Fe_3O_4) y la maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) (Hossen et al., 2018) debido a su buenas propiedades magnéticas, biocompatibilidad y mayor estabilidad frente a la oxidación (Reviews and Rourkela, 2011).

Cuando se reducen el tamaño de estos materiales, aparece el super paramagnetismo deseado para el uso como agentes de contrastes (Hossen et al., 2018).

Si el tamaño de la NP es mayor de 50 nm se habla de SPIONs (NPs super paramagnéticas de hierro) y si es menor de 50 nm se habla de USPIONs (NPs ultra pequeñas super paramagnéticas de hierro) (Chatterjee et al., 2014).

La síntesis de estas NPs incluyen métodos físicos y químicos: coprecipitación, descomposición térmica, micro emulsión, cavitación, etc. (Hossen et al., 2018). Aunque los que más abundan son los químicos debido a la buena magnetización y cristalización que se consiguen (Reviews and Rourkela, 2011).

El Fe_3O_4 se ha empleado extensamente como agente de contraste debido a su baja toxicidad y alto momento magnético. De hecho, ya hay aprobados una serie de contrastes para su uso en clínica: Feridex®, Resovist® y GastroMARK® (Zhang and Wagner, 2018).

Este tipo de agentes de contrastes han demostrado ser efectivos para la detección de diferentes tumores (ej. metástasis de ganglios linfáticos con diámetro 5-10 nm) o lesiones orgánicas (ej. aterosclerosis o lesión miocárdica). Además, ofrecen un trazo más exhaustivo de los márgenes del órgano/tejido (véase figura 9) en comparación con los agentes basado en Gd (Sun et al., 2008).

Las CSNPs PLL-Au/ Fe_3O_4 (Abedin et al., 2018) y $\text{CoFe}_3\text{O}_4/\text{NaYF}_4(\text{Yb}, \text{Er})\text{-BP-PEG}$ (Cui et al., 2016) son dos ejemplos de este tipo de contrastes usados en MRI.

Tradicionalmente, las NPs de Fe_3O_4 se han considerado inocuas para las aplicaciones in vivo, ya que el hierro es un elemento presente en el organismo a concentraciones más o menos altas; por lo que estas NPs se pueden eliminar por vías metabólicas endógenas. Sin embargo, el estudio de la toxicidad potencial de estas NPs es un tema en auge (Gallo et al., 2013).

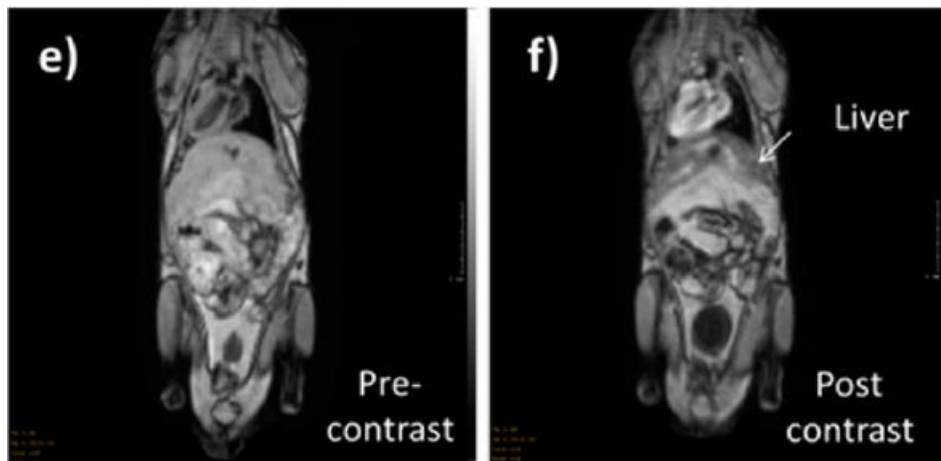


Figura 9. MRI del cuerpo de un ratón. En (e) se realizó la MRI sin utilizar contraste y en (f) se utilizó la CSNP $\text{CoFe}_3\text{O}_4/\text{NaYF}_4(\text{Yb, Er})\text{-BP-PEG}$ como agente de contraste; pudiéndose observar mucho mejor los órganos del animal. ej. el hígado en (e) no se diferencia y en (f) sí (señalado por la flecha). Imagen obtenida de (Cui et al., 2016).

4.2.1.2 IMAGEN ÓPTICA

La imagen óptica es la modalidad más sencilla de bioimagen. Se basa en el principio de emisión de fotones de sondas luminiscentes y fluorescentes (Chatterjee et al., 2014).

La imagen por fluorescencia es una herramienta indispensable en el campo de la bioimagen. La detección óptica convencional se limita a la región visible ($\lambda=400\text{-}700$ nm), no siendo adecuada para un uso *in vivo* (si *in vitro*) de imágenes de todo el cuerpo debido a la fuerte absorción y dispersión de luz por los tejidos y la sangre (Tsuboi and Jin, 2018).

De ahí surge la necesidad de creación de sondas fluorescentes para aplicación *in vivo*. La luz infrarroja cercana (NIR) ($\lambda=700\text{nm}$) es altamente permeable en los tejidos vivos, por lo que NPs fluorescentes que emiten en NIR se utilizan para obtener imágenes de tejidos profundos de todo el cuerpo (Tsuboi and Jin, 2018).

Una de las primeras NPs que se han propuesto como agentes para marcaje celular e identificación de zona dañada son las NPs semiconductoras conocidas como “*quantum dots*” o puntos cuánticos (QDs) (véase figura 10) (Lechuga, 2011). Han surgido para

superar las limitaciones de los agentes de contrastes orgánicos convencionales (Chatterjee et al., 2014).

Son un tipo de NPs inorgánicas con propiedades ópticas únicas. Presentan un espectro de absorción más amplio que las sondas fluorescentes tradicionales, un pico de emisión más estrecho, una alta intensidad y larga duración de fluorescencia, son estables térmicamente a largo plazo y tienen una fuerte resistencia a la fotodecoloración (Yuan et al., 2018).

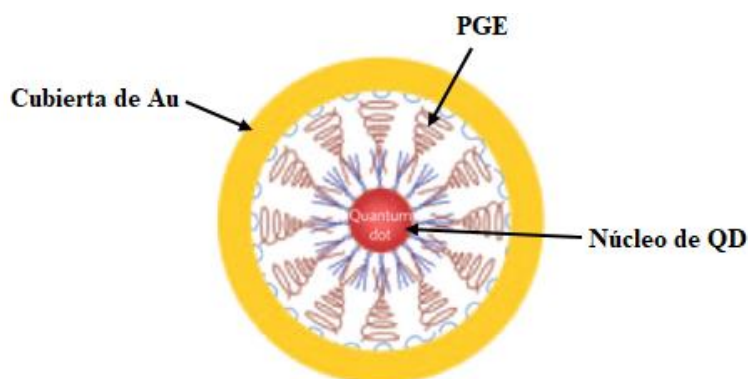


Figura 10. Esquema de una CSNP de QD/Au funcionalizada con PEG utilizada como agente de contraste en imagen óptica. Ilustración adaptada de (Chatterjee et al., 2014).

Los QDs son compuestos semiconductores formados por los elementos de los grupos 11 a 17 de la tabla periódica (Reviews and Rourkela, 2011).

Para sintetizarlos se pueden utilizar diferentes métodos englobados en los enfoques descritos anteriormente; como por ejemplo la litografía de haz de electrones o el crecimiento epitaxial por haces moleculares (enfoque “*top-down*”) (Hossen et al., 2018).

Cuando se reduce el tamaño de estos compuestos, se produce una modificación de su estructura electrónica, apareciendo una nueva que les proporciona una fluorescencia que cambia con el tamaño. Esto quiere decir que, dependiendo del tamaño final del QDs, un mismo material emite luz en diferentes longitudes de ondas (Lechuga, 2011) (véase figura 11).

Este tipo de CSNP tiene también desventajas, como una alta tendencia a la fotooxidación o baja solubilidad en agua (Reviews and Rourkela, 2011). Aunque el principal problema que tienen es su alta toxicidad, debido a la presencia de metales

pesados en su núcleo, ya que pueden causar la muerte celular cuando salen de la NP (Chatterjee et al., 2014).

Estas limitaciones se pueden solucionar recubriéndolas con un material adecuado (véase tabla 2), pretratándolas con un antioxidante (ej. N-acetilcisteína), cambiado el metal pesado tóxico por otro metal no tóxico o formulándolas como NPs *multishell* (núcleo/cubierta/cubierta) (Chatterjee et al., 2014).



Figura 11. Disoluciones de QDs de SiO₂/Au con diferente tamaño de cubierta, por lo que tienen colores de fluorescencia distintos. Ilustración de (Reviews and Rourkela, 2011).

Zaman et al. han desarrollado CdSe/ZnS QDs funcionalizados con el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (marcador tumoral) para la imagen celular de células tumorales y QDs recubiertos con PEG para rastrear la migración de los macrófagos en su papel de prevención de enfermedades (Zaman et al., 2009).

J. Zhang et al. han sintetizado InP/ZnSe/ZnS QDs (emisión visible y NIR) funcionalizados con el péptido cRGD (péptido cíclico Arg-Gly-Asp) para obtener imágenes de tumores tanto *in vitro* como *in vivo* (J. Zhang et al., 2017)

El equipo de Yuan et al han preparado una sonda fluorescente para la obtención de imágenes *in vivo* de células tumorales de cáncer urotelial de vejiga (véase figura 12) que emite a una longitud de onda de $\lambda=605$ nm. Para ello han desarrollado el QD605-PSCA: QD de CsSe/Zn funcionalizado con grupos amino y conjugado con un antígeno de células madre prostáticas (PSCA, marcador tumoral) (Yuan et al., 2018).

Los QDs tienen muchos beneficios, pero su uso está siendo limitado debido a los problemas inherentes de toxicidad que tienen. Por eso, está apareciendo un nuevo tipo de

CSNP no tóxica y altamente fluorescente denominada *C-Dots* (puntos cuánticos de carbono) (Chatterjee et al., 2014).

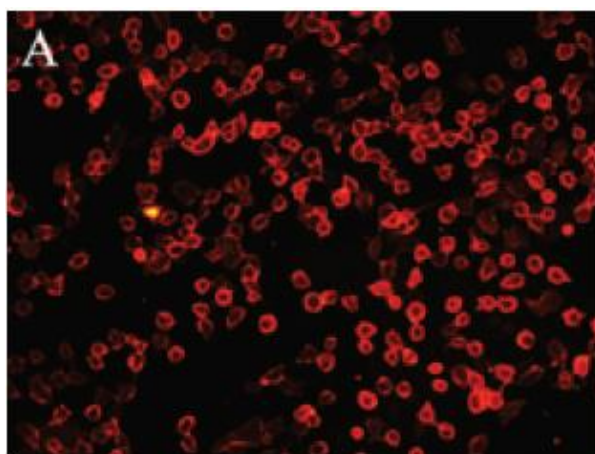


Figura 12. Imagen de fluorescencia de células vivas tumorales marcadas con QD605-PSCA pasados 30 min. Ilustración de (Yuan et al., 2018).

Los C-Dots son un tipo de CSNPs con estructura orgánica/inorgánica formadas por un núcleo de “color” y una cubierta de sílice; tienen una fluorescencia similar a los QDs (Reviews and Rourkela, 2011). Al estar formadas por carbono, elemento abundante en el cuerpo humano, son biocompatibles y con baja toxicidad.

Los métodos de síntesis se dividen en los enfoques “*top-down*” y “*bottom-up*”, englobando las técnicas de oxidación química, ablación láser o arco eléctrico en el enfoque “*top-down*” y los métodos hidrotermales o la pirolisis en el enfoque “*bottom-up*”. Si se funcionaliza la cubierta de la NPs se potencia la luminiscencia, lo que es necesario para mejorar su rendimiento cuántico, ya que éste se ve afectado durante la síntesis (Jaleel and Pramod, 2018).

Su aplicación en bioimagen se basa en la propiedad de emisión de dos fotones a la vez, lo que supone una mejora respecto a otras CSNPs. Asimismo, su tamaño inferior a 3 nm, hace que lleguen a sitios que otras CSNPs no llegan, siendo posible obtener imágenes de órganos o tejidos no detectados por otros medios; Así por ejemplo, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) obteniéndose imágenes de células de glioma (Jaleel and Pramod, 2018).

4.2.2 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN BIOSENSORES

Los biosensores son dispositivos analíticos que convierten un proceso biológico, en una señal eléctrica u óptica permitiendo detectar o cuantificar, a tiempo real, un determinado compuesto/reacción. Están formados por: un receptor biológico (dónde el sustrato se transforma en producto), un transductor (mide la reacción y la traduce en una señal cuantificable) y un amplificador de señal (véase figura 12).

Los receptores más comúnmente utilizados tienen una enzima específica, un antígeno, un anticuerpo, un ácido nucleico, un orgánulo celular o incluso células completas.

Los biosensores convencionales usan membranas semipermeables o matrices poliméricas para la inmovilización de los receptores, de ahí que haya que funcionalizar la cubierta de la NP (véase tabla 2) para que haya una mayor interacción y, al mismo tiempo, aumentar la sensibilidad del sensor (Chatterjee et al., 2014).

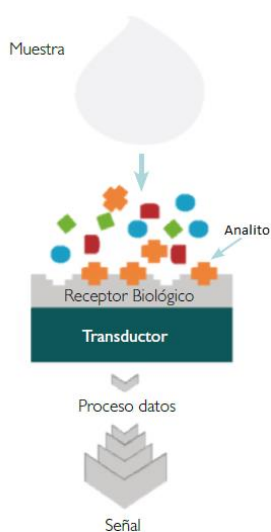


Figura 12. Esquema del funcionamiento de un biosensor. Ilustración de (Lechuga, 2011).

Las técnicas convencionales de análisis como por ejemplo los inmunoensayos, la cromatografía, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la tecnología de chip genético, etc. tienen desventajas como pueden ser un ciclo de detección largo, alto coste, requisitos técnicos, complejidad de ensayo, etc., de ahí que sea importante desarrollar técnicas de detección rápidas y precisas (Han et al., 2018) (Zhong et al., 2019).

El uso de las CSNPs en los biosensores ha aumentado la calidad de estos, debido a sus propiedades magnéticas, eléctricas y ópticas inherentes (Chatterjee et al., 2014). Asimismo, tiene ventajas como el aumento de sensibilidad, mayor velocidad de análisis, buena especificidad, bajo coste, etc. (Han et al., 2018).

En aplicaciones *in vivo*, las CSNPs se utilizan como sensor para detectar células dañadas, ADN, ARN, biomoléculas, tóxicos, etc. (Reviews and Rourkela, 2011).

La clasificación de los biosensores se realiza en función del sistema de transducción de señal que utilicen. Agrupándose de este modo en: calorimétricos, potenciométricos, ópticos, optoeléctricos, piezoeléctricos y amperométricos. Siendo los más estudiados los ópticos, amperométricos y piezoeléctricos (Chatterjee et al., 2014).

4.2.2.1 BIOSENSORES ÓPTICOS

Los biosensores ópticos son los biosensores que más han avanzado en la última década, debido al desarrollo de nuevos materiales. Existen dos estrategias en el funcionamiento de los biosensores ópticos: o bien se miden los cambios de absorción de luz entre reactivos y productos o se calcula la salida de luz a través de luminiscencia (Chatterjee et al., 2014).

Muchos de estos biosensores se basan en el fenómeno de resonancia de plasmón de superficie (SPR) (Chatterjee et al., 2014), ya que es una de los métodos más sensible para detectar biomoléculas, tiene respuesta rápida y un análisis de interacción bioespecífico a tiempo real sin etiquetas. Funcionan detectando los cambios en el índice de refracción del material (Widayanti et al., 2018).

Los biosensores ópticos basados en NPs pueden utilizar marcadores fluorescentes externos o QDs. También se pueden usar NPs magnéticas como alternativa, teniendo éstas la ventaja frente a los QDs de ser más aptas para funcionalizar la superficie (Chatterjee et al., 2014).

Ma et al. han ideado una CSNP de $\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}/\text{NaGdF}_4/\text{PDA}$ basada en fluorescencia para el análisis cuantitativo intracelular de citocromo c (Cyt c); un importante biomarcador celular de la etapa temprana de la apoptosis que a veces define el punto de no retorno, por lo que puede conducir a una mejora de la comprensión de las enfermedades a nivel celular (Ma et al., 2017).

Para conseguir la detección de Cyt c, han funcionalizado la superficie de la NP con ADN y un aptámero (ácido nucleico de cadena sencilla) de Cyt c marcado con Cy3 (colorante de cianina que emite fluorescencia verdosa) (véase figura 13) (Ma et al., 2017).

Bach et al. han desarrollado un QDs de CdSe funcionalizado con glutatión (GSH) (GSH-f-CdSe QDs) para su uso como sensor de luminiscencia en la detección de iones pesados como plomo (Pb^{2+}), ya que estos a una concentración muy baja tienen efectos perjudiciales para el ser humano (Bach et al., 2019).

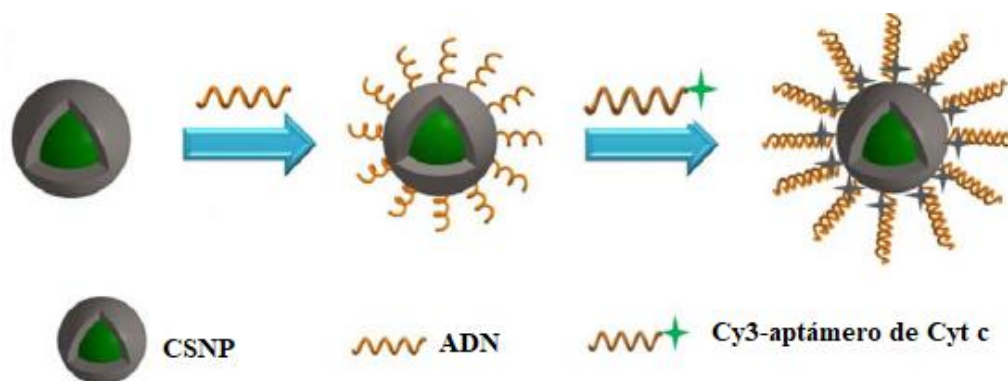


Figura 13. Esquema de la síntesis de la CSNP usada para la detección de Cyt c. Ilustración adaptada de (Ma et al., 2017).

Han et al. han sintetizado una CSNP de CdSe-ZnO, para usarla como un biosensor fotoelectroquímico (PEC) para la detección de ARN de norovirus; principal patógeno causante de gastroenteritis no bacteriana (Han et al., 2018).

Para ello han funcionalizado la superficie de la NP con MPA (ácido 3-mercaptopropiónico) y lo han combinado con una sonda de ADN que actúa como vector biológico del ARN del norovirus (véase figura 14) (Han et al., 2018).

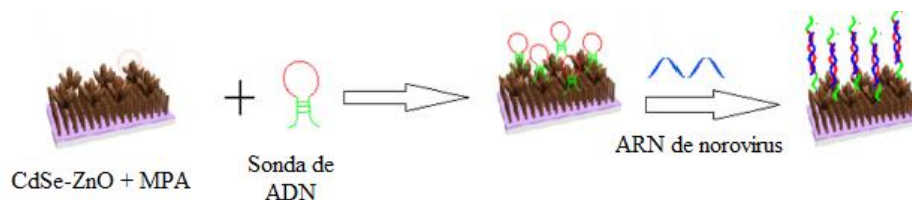


Figura 14. Esquema del proceso de síntesis de la NP CdSe-ZnO como PEC. Ilustración adaptada de (Han et al., 2018).

Zhong et al. han desarrollado una NP multi-core-shell (CdS-ZIF-8) que actúa como un inmunosensor electroquímico para reconocer *Escherichia coli* O157:H7 (*E.coli* O157:H7), patógeno causante de muchas intoxicaciones alimentarias (Zhong et al., 2019).

Para conseguirlo, una vez sintetizado la NP, han recubierto la superficie con polietilenimina (PEI) y la han funcionalizado con un anticuerpo (Ab) específico para *E.coli* O157:H7 (Zhong et al., 2019).

El complejo CdS-ZIF-8-PEI-Ab marcado con células bacterianas se somete a un lavado químico con HCl para liberar los iones Cd (II), pudiéndose de esta forma detectar y cuantificar *E.coli* O157:H7 por detección electroquímica mediante el análisis de los iones Cd (II) (Zhong et al., 2019).

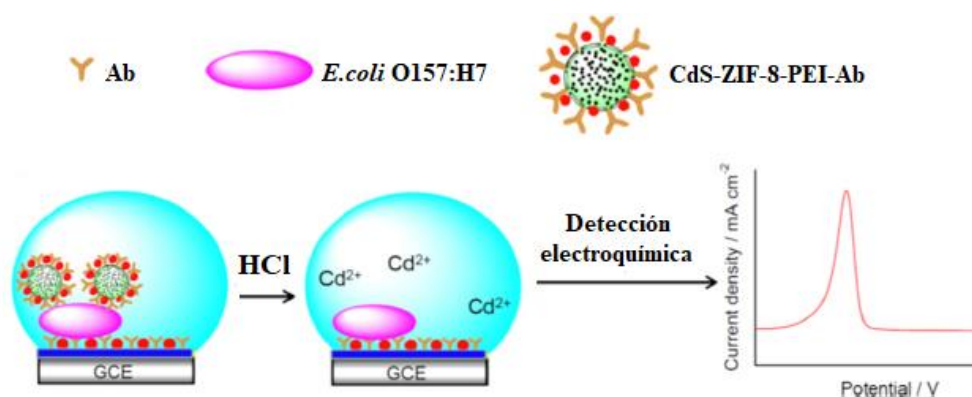


Figura 15 Esquema del funcionamiento del inmunosensor electroquímico que detecta *E.coli* O157:H7. Ilustración adaptada de (Zhong et al., 2019).

4.2.3 NANOPARTÍCULAS CORE-SHELL EN ENTREGA DIRIGIDA DE FÁRMACOS

Hoy en día, gracias al desarrollo de la biomedicina, es posible que un medicamento se dirija hacia un órgano o tejido específico, liberándose sólo cuando llegue a él; a este proceso se le conoce como entrega dirigida de medicamentos.

La investigación en este campo está enfocada en la terapia contra el cáncer, ya que los tratamientos convencionales tienen un bajo índice terapéutico (Chatterjee et al., 2014).

El cáncer es una de las causas de muerte más común en los países desarrollados, siendo la quimioterapia el tipo de tratamiento más empleado para combatir esta enfermedad.

La quimioterapia utiliza sustancias químicas para matar o bloquear células cancerosas (células que crecen más rápido que las sanas). Al no tener especificidad, estos fármacos actúan sobre cualquier tipo de células con un crecimiento rápido; siendo éste el principal problema de este tipo de terapia ya que conlleva muchos efectos secundarios.

Apuntar a las células con un mal funcionamiento proporcionaría una cura precisa y permanente de esta enfermedad (Chatterjee et al., 2014). Se podría solucionar con el desarrollo de sistemas inteligente de administración de medicamentos que llevan el fármaco hasta su sitio específico (Hossen et al., 2018).

Un sistema inteligente de administración de medicamentos consiste en: (I) un transportador que lleva el fármaco hasta el sitio de acción, (II) un mecanismo de localización de dicho sitio y (III) técnicas de estímulo que liberen la carga (véase figura 16) (Hossen et al., 2018).

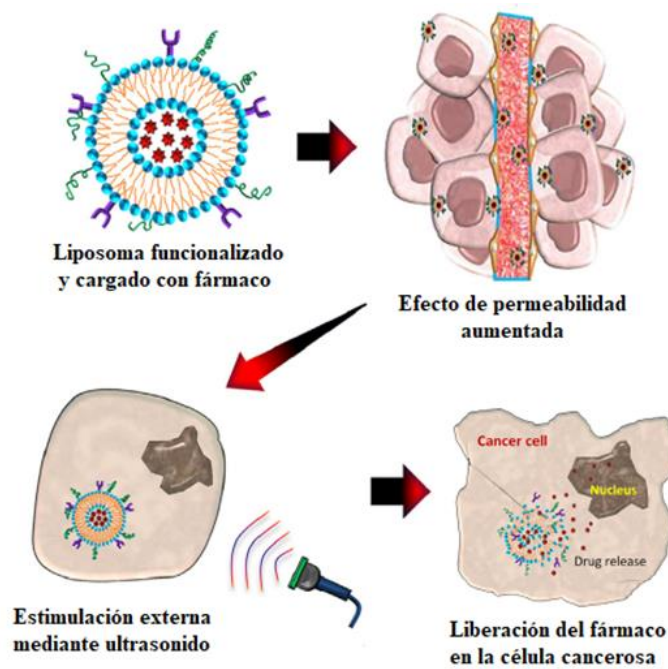


Figura 16. Esquema del proceso de entrega dirigida de fármacos hacia una célula cancerosa. Ilustración adaptada de (Hossen et al., 2018).

Para que una NP sea apta para transportar específicamente un medicamento debe: (a) evitar el proceso de limpieza del sistema inmune, (b) se debe acumular sólo en el sitio objetivo y (c) debe liberar el medicamento en el sitio objetivo a la concentración deseada y bajo estimulación interna (cambio de pH, concentración de iones, etc..) o externa. (luz o calor externo) Pueden liberar a su vez material genético, agentes de imágenes, etc. (Hossen et al., 2018).

Para identificar exactamente el sitio de liberación se puede utilizar dos enfoques: (Hossen et al., 2018) (Chatterjee et al., 2014)

- Orientación activa: utiliza los biomarcadores sobreexpresados en las células diana para funcionalizar la NP con sus ligandos complementarios y así llegar al sitio de acción. Es más específica.
- Orientación pasiva: utiliza el efecto de permeabilidad aumentada, es decir, aprovecha las anomalías que sufren las células y tejidos para llegar a su objetivo gracias a la correcta modificación de la superficie de la NP. Es un método indirecto.

Las CSNPs se han propuesto como nuevos sistemas inteligentes de liberación dirigida de medicamentos, ya que el núcleo está recubierto con un material adecuado que hace la NP biocompatible y con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Las CSNPs más utilizadas con este fin son las magnéticas, semiconductoras y orgánicas (Chatterjee et al., 2014).

Jiang et al. han desarrollado un sistema de administración de fármacos con una CSNP anfifílica (NP con un núcleo polimérico hidrófobo y cubierta polimérica hidrófila (Jiang et al., 2014).

Para ello han sintetizado una CSNP con un núcleo liposomal y una cubierta de polímero reticulado apta para cargar el ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y el fármaco doxorubicina (DOX). La CSNP se conjugó con el péptido de internalización celular R8H3. Este sistema combinatorio reduce la citotoxicidad del tratamiento contra el cáncer de mama (Jiang et al., 2014).

Shanavas et al. han sintetizado la CSNP SPION/PGLA (poli (ácido láctico-co-glicólico) funcionalizada con quitosano preconjugado con folato (marcador tumoral) para la liberación controlada de paclitaxel en el cáncer de pulmón (Shanavas et al., 2017).

La funcionalización de la NP logra que la liberación del fármaco se haga a pH ácido (las células tumorales tienen un pH ligeramente más ácido, pH 5.2), que el fármaco logre una vida media de más de 12 horas y evita ser captada por el RES (Shanavas et al., 2017).

T. Zhang et al. han desarrollado una CSNP polimérica (núcleo de polímero y cubierta de lípido) para la administración conjunta de cisplatino (fármaco antitumoral) y ADN en el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo, rhabdomiosarcoma y linfoma no

Hodgkin, cánceres pediátricos más comunes en la región de la cabeza y cuello (T. Zhang et al., 2017).

El objetivo es intentar revertir la resistencia al cisplatino en su uso como fármaco libre y disminuir los efectos tóxicos de éste; mejorando la eficacia general del tratamiento (T. Zhang et al., 2017).

4.2.3.1 OTROS NANOSISTEMAS UTILIZADOS EN LA ENTREGA DIRIGIDA DE FÁRMACOS

Las CSNPs son sólo un tipo de nanosistemas utilizados en la liberación controlada de medicamentos. Otros sistemas utilizados como transportadores específicos son (véase figura 17) (Hossen et al., 2018):

1. Liposomas: NPs esféricas y anfipáticas basadas en fosfolípidos naturales que cuando entran en contacto con un medio acuoso se autoensamblan formando una vesícula de dos capas con los extremos apolares hacia el interior y los polares hacia el exterior. En función del número de capas y el tamaño se dividen en: unilamerales y multilamerales.
2. Micelas: polímeros anfifílicos con porciones hidrófilas e hidrófobas que se autoensamblan en un disolvente. Si este es hidrófilo, la parte hidrófoba del polímero forma un núcleo en el interior de la NP y la hidrófila una corona en la parte externa; si el disolvente es hidrófobo se forma una estructura inversa, parte hidrófila en el núcleo y parte hidrófoba en la corona.
3. Dendrímeros: polímeros con muchas ramificaciones que tienen tres partes bien diferenciadas: (i) un núcleo, (ii) dendrones ramificados y (iii) grupos de superficie que determina las propiedades fisicoquímicas de la molécula.
4. Sílice mesoporosa: NPs de sílice (SiO_2) con poros uniformes.
5. Nanopartículas de oro (AuNPs): Nps metálicas que pueden tener diversas formas.
6. Nanotubos de carbono (CNTs): lámina de grafeno enrollada en forma de tubo. Si sólo están formados por una lámina se les conoce como nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT), y si están compuestos por varias capas de láminas (tubos concéntricos) se les conoce como nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT).

Todas estas nanoestructuras se utilizan como transportadores específicos de fármacos, pero para ello hay que funcionalizarlas con ligandos adecuados para que sean estables químicamente en el medio biológico, biocompatibles, sensibles a estimulación interna y/o externa y eficientes en la liberación de la carga (Hossen et al., 2018).

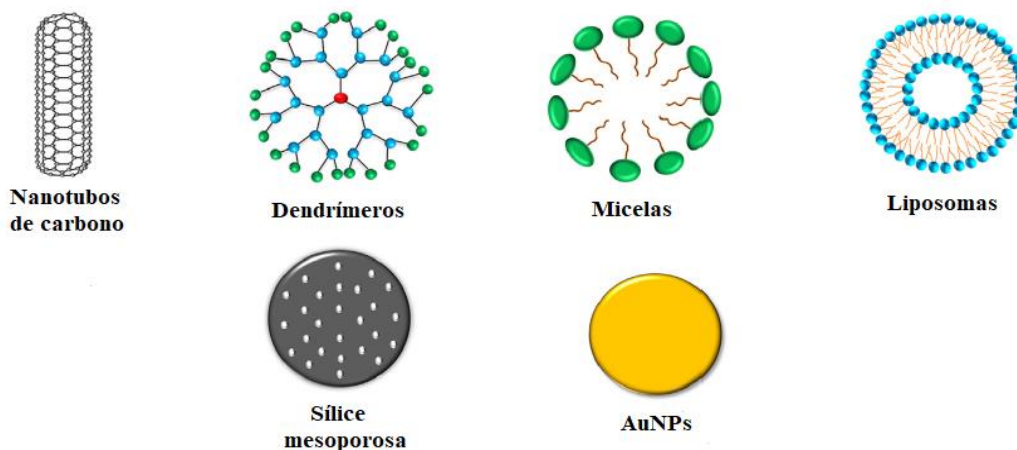


Figura 17. Representación esquemática de las nanoestructuras usadas como transportadores específicos de fármacos. Ilustración adaptada de (Hossen et al., 2018).

La toxicidad *in vivo* de los nanotransportadores es uno de los temas más importante a tener en cuenta durante su desarrollo de estos ya que influye directamente en su aplicación. Depende del tamaño de la NP, la forma, la carga superficial de la NP, de la presencia o ausencia de cubierta, de la vía de administración y la dosis de fármaco (Hossen et al., 2018).

Las tablas 3 y 4 recogen los problemas en cuanto a biodistribución y toxicidad que presentan los nanotransportadores mencionados en este apartado.

| NANOPARTÍCULAS | CITOTOXICIDAD | BIODISTRIBUCIÓN |
|--------------------|--|---|
| Liposomas | Los liposomas catiónicos producen daño en el ADN y tienen efecto tóxico sobre los macrófagos | Se acumulan en el hígado y en el bazo |
| Micelas | Las micelas poliméricas son menos tóxicas y no son inmunogénicas para células del sistema inmune | Se acumulan en el pulmón, hígado, riñón y vejiga |
| Dendrimeros | Los dendrimeros modificados con PEG disminuyen la citotoxicidad | Presentes en el compartimento intracelular del riñón, hígado y pulmón |

Tabla 3. Comparación de la citotoxicidad y la biodistribución de los diferentes nanotransportadores de fármacos. Tabla adaptada de (Hossen et al., 2018)

| NANOPARTÍCULAS | CITOTOXICIDAD | BIODISTRIBUCIÓN |
|--------------------------|---|---|
| Sílice mesoporosa | La citotoxicidad depende del tamaño; las funcionalizadas no afectan al sistema inmune | Se distribuyen en el hígado y en el bazo |
| AuNPs | La toxicidad depende del tamaño; las AuNPs recubiertas con GSH son menos tóxicas | Se acumulan en el riñón e hígado, aunque la mayoría se excretan por orina sin toxicidad sistémica |
| CNTs | SWCNT funcionalizadas no muestran toxicidad | Se eliminan por excreción renal escapando del RES |

Tabla 4. Comparación de la citotoxicidad y la biodistribución de los diferentes nanotransportadores de fármacos. Tabla adaptada de (Hossen et al., 2018).

5. CONCLUSIONES

De esta revisión bibliográfica se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) La toxicidad de las CSNPs está totalmente relacionada con el tamaño, la forma y la naturaleza del material utilizado. Para poder hacer un uso *in vivo* hay que recubrirlas con un material adecuado que sea biocompatible, que tengan un tamaño entre 5-200 nm para evitar ser captadas por el RES y evitar la excreción renal y que no estén cargadas (NPs neutras) para aumentar el tiempo de circulación por los fluidos corporales.
- 2) La combinación de diferentes materiales hace que se desarrollen CSNPs híbridas multifuncionales que combinan detección y terapia en un mismo nanosistema. Teniendo el potencial de superar las limitaciones de cada aplicación por separado, proporcionando información más precisa y completa.
- 3) El uso de las CSNPs en la vectorización dirigida de medicamentos hace que los tratamientos contra el cáncer sean menos invasivos y más específicos, pudiendo administrarse de manera simultánea, en una misma NP, varios fármacos o genes, aumentando de esta forma la eficacia del tratamiento y disminuyendo las reacciones adversas; superando las limitaciones de los tratamientos convencionales.
- 4) A pesar de haber estudios donde se demuestre la compatibilidad biológica de este tipo de NPs es su uso en biomedicina, hay que seguir investigando ya que aún no hay datos suficientes de la toxicidad a largo plazo en animales para la mayoría de las CSNPs en estos usos.

- 5) Las CSNPs se presentan como una alternativa eficaz frente a las herramientas tradicionales usadas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Debido a sus magníficas propiedades inherentes, su fácil control en la síntesis y eficacia terapéutica

6. BIBLIOGRAFÍA

Abdollah SM, Fereshteh F, Nazanin F. Synthesis and modification of iron oxide nanoparticles (magnetite) for biomedical applications. *Res J Biotechnol* 2017;12:87–95.

Abedin MR, Umapathi S, Mahendrakar H, Laemthong T, Coleman H, Muchangi D, et al. Polymer coated gold-ferric oxide superparamagnetic nanoparticles for theranostic applications. *J Nanobiotechnology* 2018;16:80.

Anbazzhagan R, Su Y-A, Tsai H-C, Ru-Jong J. MoS₂-Gd Chelate Magnetic Nanomaterials with Core Shell Structure Used as Contrast Agents in in vivo Magnetic Resonance Imaging 2016.

Arroyo J, Guzmán A, Carcamo H, Grandez F. Nanopartículas core-shell de Cobre-Plata (Cu @ Ag) como aditivos para la funcionalización de plásticos mediante el proceso de extrusión. *Theorema* 2014;1:137–44.

Babayevska N, Florczak P, Woźniak-Budych M, Jarek M, Nowaczyk G, Zalewski T, et al. Functionalized multimodal ZnO@Gd₂O₃nanosystems to use as perspective contrast agent for MRI. *Appl Surf Sci* 2017;404:129–37.

Bach LG, Nguyen TD, Thuong NT. Glutathione Capped CdSe Quantum Dots : Synthesis , Characterization , Morphology , and Application as a 2019:1192–5.

Bhushan B. *Introduction to Nanotechnology*, 2017, p. 1–19.

Binns C. Medical applications of magnetic nanoparticles. *Front Nanosci* 2014;6:217–58.

Chatterjee K, Sarkar S, Jagajjanani Rao K, Paria S. Core/shell nanoparticles in biomedical applications. *Adv Colloid Interface Sci* 2014;209:8–39.

Cui X, Mathe D, Kovács N, Horváth I, Jauregui-Osoro M, Torres Martin De Rosales R, et al. Synthesis, Characterization, and Application of Core-Shell

Co_{0.16}Fe_{2.84}O₄@NaYF₄(Yb, Er) and Fe₃O₄@NaYF₄(Yb, Tm) Nanoparticle as Trimodal (MRI, PET/SPECT, and Optical) Imaging Agents. *Bioconjug Chem* 2016;27:319–28.

Gallo J, Long NJ, Aboagye EO. Magnetic nanoparticles as contrast agents in the diagnosis and treatment of cancer. *Chem Soc Rev* 2013;42:7816–33.

Han Z, Weng Q, Lin C, Yi J, Kang J. Structure Based Photoelectrochemical Biosensor for Detection of Norovirus RNA 2018.

Hossen S, Hossain MK, Basher MK, Mia MNH, Rahman MT, Uddin MJ. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *J Adv Res* 2018;15:1–18.

Jaleel JA, Pramod K. Artful and multifaceted applications of carbon dot in biomedicine. *J Control Release* 2018;269:302–21.

Jiang T, Mo R, Bellotti A, Zhou J, Gu Z. Gel-liposome-mediated co-delivery of anticancer membrane-associated proteins and small-molecule drugs for enhanced therapeutic efficacy. *Adv Funct Mater* 2014;24:2295–304.

Justin C, Samrot A V., Sruthi DP, Sahithya CS, Bhavya KS, Saipriya C. Preparation, characterization and utilization of core-shell super paramagnetic iron oxide nanoparticles for curcumin delivery. *PLoS One* 2018;13.

Khatami M, Alijani HQ, Sharifi I. Biosynthesis of bimetallic and core-shell nanoparticles: their biomedical applications – a review. *IET Nanobiotechnology* 2018:1–9.

Lechuga LM. *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud* 2011.

Ma L, Liu F, Lei Z, Wang Z. Biosensors and Bioelectronics A novel upconversion @ polydopamine core @ shell nanoparticle based aptameric biosensor for biosensing and imaging of cytochrome c inside living cells. *Biosens Bioelectron* 2017;87:638–45.

Moeinzadeh S, Jabbari E. *Nanoparticle and Their Applications*, 2017, p. 335–61.

Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, Rooney WR, Edelman RD, Jacobs PM, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): A future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis

(NSF)? *Kidney Int* 2009;75:465–74.

Reviews C, Rourkela T. *Core / Shell Nanoparticles : Classes , Properties , Synthesis Mechanisms , Characterization , and Applications* 2011:2373–433.

Savolainen K, Backman U, Brouwer D, Fadeel B, Fernandes T, Kuhlbusch T, et al. *Nanosafety in Europe 2015-2025 : Towards Safe and Sustainable Nanomaterials and Nanotechnology Innovations* Nanosafety in Europe Towards Safe and Sustainable Nanomaterials and Nanotechnology Innovations. 2015.

Shanavas A, Sasidharan S, Bahadur D, Srivastava R. Magnetic core-shell hybrid nanoparticles for receptor targeted anti-cancer therapy and magnetic resonance imaging. *J Colloid Interface Sci* 2017;486:112–20.

Sun C, Lee JSH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1252–65.

Tsuboi S, Jin T. Near-Infrared-Emitting Quantum Dots for in Vitro and in Vivo Dual-Color Molecular Imaging 2018:1–9.

Widayanti, Abraha K, Bambang Setio Utomo A. *Computational Study of Sensitivity Enhancement in Surface Plasmon Resonance (SPR) Biosensors by* 2018.

Woźniak A, Grześkowiak BF, Babayevska N, Zalewski T, Drobna M, Woźniak-Budych M, et al. ZnO@Gd₂O₃core/shell nanoparticles for biomedical applications: Physicochemical, in vitro and in vivo characterization. *Mater Sci Eng C* 2017;80:603–15.

Yaya A. *Layered Nanomaterials-A Review* LAYERED NANOMATERIALS - A REVIEW 2014.

Yuan RUN, Rao T, Cheng FAN, Yu WEIMIN, Ruan Y, Zhang XBIN, et al. Quantum dot - based fluorescent probes for targeted imaging of the EJ human bladder urothelial cancer cell line 2018:4779–83.

Zaman B, Baral TN, Zhang J, Whitfield D, Yu K. Single-domain antibody functionalized CdSe/ZnS quantum dots for cellular imaging of cancer cells. *J Phys Chem C* 2009;113:495–9.

Zhang J, Wang J, Yan T, Peng Y, Xu D, Deng D. InP/ZnSe/ZnS quantum dots with strong dual emissions: Visible excitonic emission and near-infrared surface defect

emission and their application in: In vitro and in vivo bioimaging. *J Mater Chem B* 2017;5:8152–60.

Zhang M, Wagner MJ. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* Gadolinium-gold core-shell nanocrystals : Potential contrast agents for molecular MRI with high T₁ relaxivity. *J Magn Magn Mater* 2018;454:254–7.

Zhang Q, Bigall NC, pdf WP. Synthesis of core-shell magnetic nanoparticles for biomedical applications - abstract. 111 Hauptversammlung Der Dtsch Bunsen-Gesellschaft Für Phys Chemie eV 2012.

Zhang T, Ma J, Li C, Lin K, Lou F, Jiang H, et al. Core-shell lipid polymer nanoparticles for combined chemo and gene therapy of childhood head and neck cancers. *Oncol Rep* 2017;37:1653–61.

Zhong M, Yang L, Yang H, Cheng C, Deng W, Tan Y, et al. *Biosensors and Bioelectronics* An electrochemical immunobiosensor for ultrasensitive detection of *Escherichia coli* O157: H7 using CdS quantum dots-encapsulated metal- organic frameworks as signal-amplifying tags. *Biosens Bioelectron* 2019;126:493–500.