



Informes Anticipando

NANOMEDICINA





Informe Anticipando coordinado por:

Ramón Martínez Máñez

Catedrático de Química Inorgánica en el Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM), Departamento de Química, Universitat Politècnica de València. Director Científico del CIBER-BBN.



Expertos colaboradores:

José Becerra

Catedrático de Biología Celular. Profesor Emérito de la Universidad de Málaga. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología. Facultad de Ciencias. Investigador Principal del Ciber-BBN, BIONAND e IBIMA.

María Pilar Marco

Responsable del grupo Nanobiotecnología para el diagnóstico (Nb4D) del IQAC-CSIC (Barcelona, España). Coordinadora del Programa de Investigación en Nanomedicina del CIBER-BBN.

María Jesús Vicent

Investigadora jefe del Laboratorio de Polímeros Terapéuticos. Coordinadora del Área de Terapias Avanzadas del Centro de Investigación Príncipe Felipe.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (I+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud). Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz. Director Científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Profesor de Investigación en Salud Digital. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.

Nº de depósito legal: M-22297-2021

ISBN edición online: 978-84-09-34096-5

© 2021 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma.

Contenidos

PRESENTACIÓN	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN	9
Nanomedicina	9
Nanomateriales y nanopartículas	10
Técnicas y tecnologías para la síntesis de nanopartículas.....	11
APLICACIONES DE LA NANOMEDICINA	13
Nanodiagnóstico.....	14
La nanomedicina en el tratamiento personalizado.....	15
Nanomedicina regenerativa	17
El futuro de la nanomedicina	18
RETOS	21
Retos analíticos y tecnológicos.....	21
Retos en la traslación a la clínica	21
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	25

NANOMEDICINA





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas**, el **Dr. Pablo Lapunzina** y el **Dr. Fernando Martín-Sánchez**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre la nanomedicina está coordinado por el **Profesor Ramón Martínez** y en su elaboración han participado como expertos el **Profesor José Becerra**, la **Profesora María Pilar Marco** y la **Profesora María Jesús Vicent**.

El **Profesor Ramón Martínez** es licenciado y doctor en Ciencias Químicas por la Universitat de València y ha trabajado durante más de 25 años en el diseño de sensores químicos y en el campo de la nanomedicina. Es actualmente director científico del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) y ha sido director del Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM). También pertenece a la “Unidad Mixta de Investigación en Nanomedicina y Sensores” con el Hospital La Fe en Valencia y a la “Unidad Mixta de Mecanismos de Enfermedades y Nanomedicina” con el Centro de Investigación Príncipe Felipe. Ha participado en más de 100 proyectos financiados por el Gobierno Español, la Generalitat Valenciana, el Instituto de Salud Carlos III y Horizon 2020. Ha sido co-presidente de la revista *ChemistryOpen* y es actualmente miembro del International Advisory Board de

Chemistry—An Asian Journal, *ChemPlusChem*, *Nanomaterials* y *Dyes & Pigments*. Tiene 25 patentes de las cuales 17 son internacionales y 3 han sido transferidas a compañías. Es cofundador de las spin-offs *Senolytic Therapeutics* y *Match Biosystems*. Es coordinador del Programa de Doctorado Interuniversitario de Química en la Universitat Politècnica de València, el cual obtuvo el Premio del Consejo Social de la UPV al mejor programa de doctorado del curso académico 2017/2018. Ha sido galardonado con el Premio Academia III Milenio en Química. Sus trabajos fueron galardonados por “Valencia Idea” en las Secciones Energía y Medioambiente y Nanotecnología. Ha recibido el premio *Award to a Career in Pioneering Science de la Proteomass Scientific Society Career Awards* y el Premio a la Excelencia Investigadora de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). En 2018 recibió el Premio Jaume I de Nuevas Tecnologías.

El **Profesor José Becerra** es licenciado y doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Granada. Fue Decano de la Facultad de Ciencias y director del Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología de la Universidad de Málaga. Ha sido director científico de BIONAND (Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología), es subdirector del CIBER-BBN (Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina) y vicepresidente de la Academia Malagueña de Ciencias. Sus líneas de investigación se centran en la regeneración de tejidos y la medicina regenerativa; en la ingeniería tisular para la regeneración esquelética; en el estudio de la biología de las células madre mesenquimales; en la funcionalización de biomateriales; y en la producción, caracterización e interés terapéutico del secretoma de MSC en enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. En estos momentos en su laboratorio se desarrollan herramientas terapéuticas basadas en células madre mesenquimales y su secretoma, en proteínas recombinantes

con dominios moleculares específicos (bFGF, BMP-2 y BMP-6), en péptidos biomiméticos y en biomateriales osteo y condrogénicos basados en materiales micro y nanoestructurados basados en colágeno, cerámicos, polímeros y titanio.

La **Profesora Pilar Marco** es licenciada y doctora en Farmacia por la Universidad de Barcelona. Actualmente es Profesora de Investigación y responsable del grupo de Nanobiotecnología para el Diagnóstico (Nb4D) del Consejo Español de Investigaciones Científicas (CSIC). Es Coordinadora del Programa de Investigación en Nanomedicina del Centro de Investigación en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) y Coordinadora de la Iniciativa Estratégica de Diagnóstico de la PTI Salud Global del CSIC. Es reconocida su experiencia en el desarrollo de anticuerpos, particularmente para moléculas no inmunogénicas, así como en el campo de las tecnologías basadas en el uso de anticuerpos, particularmente con fines diagnósticos. Como directora del grupo Nb4D lidera y coordina un grupo de investigación multidisciplinar cuya actividad científica está dirigida a desarrollar una nueva generación de tecnologías y aproximaciones diagnósticas basadas en la integración de biorreceptores, desarrollados para cumplir objetivos específicos, con micro (nano) estructuras y/o esquemas innovadores de transducción óptica o electroquímica. La mayor parte de su investigación se realiza en el contexto de colaboraciones internacionales con diferentes instituciones de investigación, empresas y otros organismos o instituciones interesadas. Creó y es la actual directora Científica de la Unidad 2 (Custom Antibody Service, CAbS) de la ICTS NANBIOSIS, una instalación que brinda apoyo a empresas, universidades e institutos de investigación en todos los aspectos relacionados con las

tecnologías basadas en anticuerpos, desde la producción de todo tipo de inmunorreactivos (MAbs, PAbS, fragmentos de anticuerpos, bioconjugados, sondas moleculares, etc.) hasta el uso de ellos en diferentes configuraciones para el diagnóstico o la terapia.

La **Doctora María Jesús Vicent** se doctoró en química supramolecular y materiales en la Universidad Jaume I después de varias estancias científicas en el laboratorio del Profesor Fréchet en la Universidad de California, Berkeley (USA). Posteriormente, su investigación se reorientó a un perfil más biomédico, llegando al 'Centre for Polymer Therapeutics (Cardiff, UK)' dirigido por la Profesora Duncan, pionera en el campo, después de la concesión de una beca posdoctoral Marie Curie. A finales de 2004, se incorporó como investigador asociado al Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) a través de un contrato de Reintegración Marie Curie y promovió a su cargo actual, jefe del Laboratorio de Polímeros Terapéuticos del CIPF, en 2006. En 2012 fundó la empresa 'Polypeptide Therapeutics Solutions (PTS)', una de las CRO/CMO más reconocidas en el campo de materiales polipeptídicos. Actualmente coordina el área de Terapias Avanzadas y es la responsable científica de la plataforma de cribado farmacológico, uno de los centros especializados a nivel europeo dentro del ERIC EU-OpenScreen. Su grupo de investigación se centra en el desarrollo de nuevos nanofármacos, en particular polímeros terapéuticos para necesidades clínicas no cubiertas, entre las que destaca el cáncer avanzado-metastásico de mama y próstata y las enfermedades neurodegenerativas. Su grupo de investigación ha sido financiado por ayudas de excelencia como *ERC Consolidator Grant-MyNano*, *ERC-proof of Concept-Polymune* o Fundación La Caixa-NanoPanther.



RESUMEN EJECUTIVO

La **nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología**, es decir, del conocimiento de los eventos ocurridos a escala nanométrica y el desarrollo de nanomateriales, **en el campo de la salud**. En esta escala, **los materiales adquieren propiedades diferentes** (ópticas, eléctricas, magnéticas, térmicas, etc.) a sus propiedades macroscópicas, lo que permite, en el ámbito sanitario, el diseño de nuevas aplicaciones con el objetivo de **mejorar la calidad de vida de las personas**.

Actualmente, existen numerosas aplicaciones basadas en la nanomedicina y su número se encuentra en constante crecimiento, principalmente en el área del **nanodiagnóstico** y de la **nanoterapia**, cobrando especial relevancia también el **papel de la nanotecnología en la medicina regenerativa**.

Si bien es cierto que tradicionalmente se han dirigido más esfuerzos al desarrollo de la nanomedicina para combatir el cáncer, a lo largo de este Informe Anticipando se presentan otros ámbitos de aplicación de **nanopartículas o nanoestructuras para la liberación controlada de fármacos** en otras patologías, **nanodispositivos para el diagnóstico de enfermedades** o el desarrollo de **nanomateriales para aplicaciones en medicina regenerativa**.

En los próximos años, y gracias a la traslación a la práctica clínica de cada vez más desarrollos basados en estas tecnologías, **la nanomedicina contribuirá a que la medicina del futuro aborde el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de manera más precoz, más eficaz y de forma personalizada**.

NANOMEDICINA





INTRODUCCIÓN

La nanociencia estudia los fenómenos y propiedades de la materia a escala nanométrica, es decir de dimensiones del orden de 10^{-9} metros, y está íntimamente ligada a la nanotecnología, concepto ya sugerido por Richard Feynman⁹ en 1959¹ y la cual resulta ser una de las tecnologías más prometedoras del siglo XXI.

La nanotecnología fue definida por la Iniciativa Nacional de Nanotecnología de los Estados Unidos como “una ciencia, ingeniería y tecnología llevada a cabo a nanoescala (1 a 100 nm), donde fenómenos únicos permiten aplicaciones novedosas en una amplia gama de campos, desde la química, la física y la biología, hasta la medicina, la ingeniería y la electrónica”.² Estos “fenómenos únicos” hacen referencia a las propiedades físicas y químicas de la materia, como son la reactividad, la conductividad eléctrica, el color, la resistencia o la elasticidad, que cambian radicalmente cuando se trabaja en escala nanométrica.³ Este es el caso de la diferencia de comportamiento que presentan algunos metales, como el oro, o algunos semiconductores cuando están como nanopartículas en comparación con el que se observa a escala macroscópica.¹

Estas nuevas propiedades abren las puertas a una gran variedad de aplicaciones en áreas muy diversas, entre las que destaca la medicina, campo en el que la nanotecnología ha adquirido un papel de gran relevancia en un periodo corto de tiempo con el desarrollo de dispositivos médicos como los nanobiosensores para diagnóstico, novedosos sistemas de liberación controlada de fármacos o nuevas sondas para imagen.¹

NANOMEDICINA

La nanomedicina consiste en la aplicación de la nanotecnología en el campo de la salud con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el desarrollo de estrategias dirigidas a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades y lesiones⁴ a través del empleo de dispositivos, sistemas y tecnologías que incluyen nanoestructuras capaces de interactuar a escala molecular con el cuerpo humano y sus fluidos. Así, la nanomedicina se perfila como una de las ramas de la nanotecnología de mayor proyección en un futuro próximo debido a sus potenciales aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, especialmente cuando las enfermedades se encuentran en un estado poco avanzado o en el inicio de su desarrollo.³

La nanomedicina es un concepto relativamente reciente. Aunque las menciones de nanopartículas en relación con la biomedicina aparecieron a finales de la década de 1970, el término “nanomedicina” comenzó a emplearse de forma generalizada años después, siendo hoy un área de investigación en creciente desarrollo. La nanomedicina trata de resolver algunos de los problemas relacionados con enfermedades como el cáncer, las dolencias cardiovasculares, la diabetes o enfermedades neurodegenerativas para las que no existen tratamientos adecuados, mediante el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico más precisos, de estrategias terapéuticas personalizadas y de seguimiento de la enfermedad más específicos y efectivos que los que existen en la actualidad, todo ello mediante el empleo de herramientas nanotecnológicas.

⁹ Premio Nobel de Física en 1965 por su trabajo fundamental en electrodinámica cuántica, con profundas consecuencias para la física de las partículas elementales.

NANOMEDICINA

De forma generalizada, se puede establecer que la nanomedicina abarca tres grandes áreas: el nanodiagnóstico, la nanoterapia, que incluye la liberación controlada de fármacos, y las aplicaciones particulares en medicina regenerativa. El **nanodiagnóstico** está basado en el **uso de nanodispositivos**, como nanobiochips, nanoelectrodos o nanobiosensores,¹ y **sistemas de contraste para una detección precisa y rápida de una enfermedad en sus estadios más tempranos**. La **nanoterapia emplea**, por ejemplo, **nanoestructuras que contribuyen a la administración controlada de fármacos** de forma preferencial en las células enfermas, mientras que la **nanomedicina regenerativa** pretende ayudar a **reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados utilizando herramientas basadas en nanotecnología**. Todo ello contribuye a que la nanomedicina ofrezca la posibilidad de tratar enfermedades, que no eran posibles de abordar hace tan solo unas décadas atrás, con nuevos enfoques.

NANOMATERIALES Y NANOPARTÍCULAS

La nanomedicina utiliza diversos materiales que se eligen según la aplicación que se busque desarrollar, el microambiente^b de actuación, la vía de administración o la frecuencia de uso. Los materiales empleados en nanomedicina pueden ser inorgánicos (metales, sales, óxidos, etc.) o (bio)orgánicos (péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, polímeros sintéticos, etc.). Estos materiales además pueden combinarse en forma de materiales híbridos que integran, generalmente, biomoléculas con materiales orgánicos o inorgánicos y que responden como una única unidad (como bioadhesivos o biocomposites).

Algunos materiales comúnmente empleados en nanomedicina se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los tipos de materiales empleados en nanomedicina.

MATERIALES (BIO)ORGÁNICOS Y POLIMÉRICOS	
Péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, metabolitos, lípidos, etc. Los lípidos son empleados para la generación de liposomas o micelas, estructuras muy estables que pueden contener moléculas que se liberan ante distintos estímulos como el pH. Los polímeros pueden ser obtenidos de fuentes naturales o bien obtenerse de forma sintética. Alguno de estos últimos son por ejemplo el ácido poliláctico (PLA), el polietilenglicol (PEG), y las policaprolactonas (PCL).	
MATERIALES INORGÁNICOS	
Pueden usarse como soporte o bien por sus propiedades ópticas, magnéticas, etc.	
Materiales con propiedades ópticas	Metales nobles (oro, plata), nanocristales semiconductores (formados por sales de sulfuro, seleniuro o telururo), nanopartículas que encapsulan moléculas fluorescentes, etc.
Materiales con propiedades electroquímicas	Nanocristales semiconductores, metales, etc. con propiedades conductoras.
Materiales con propiedades magnéticas	Materiales con aplicaciones, no solo en el diagnóstico <i>in vitro</i> , sino también en diagnóstico por imagen, como la resonancia magnética de imagen, o en terapia en tratamientos por hipertermia, etc.
Materiales con propiedades transductoras	Formados por óxidos o nitruros de silicio o tantalio, que se emplean para fabricar nanopartículas o nanomateriales estructurados, en los que se integran biomoléculas que, en presencia de un determinado biomarcador o estímulo, generan una señal.
MATERIALES HÍBRIDOS	
Aquellos que integran moléculas orgánicas o biomoléculas con materiales de tipo orgánico o inorgánico, y responden como una única unidad.	

^b Entorno celular y molecular del lugar donde realiza su función un fármaco.



Un aspecto importante de los nanomateriales es que deben de ser biocompatibles y deben de ser en general biodegradables, especialmente si van a emplearse en el interior del cuerpo humano, como cuando se usan nanopartículas para la liberación controlada de fármacos. Estos **materiales biodegradables** son adecuados para aplicaciones crónicas, ya que permiten tener una ventana terapéutica más amplia, evitando su acumulación en el organismo y los consiguientes efectos tóxicos derivados de la misma. También es posible el empleo de materiales endógenos que el cuerpo reconoce como propios, los metaboliza y son finalmente eliminados. En el caso de nanofármacos elaborados con **materiales no biodegradables**, estos deberán ser excretados por el cuerpo humano, ya que si no se eliminan pueden resultar tóxicos. Este tipo de materiales no degradables se emplean generalmente en nanosensores y técnicas de imagen, o en aplicaciones agudas de un único uso.

TÉCNICAS Y TECNOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS

La variedad de técnicas y tecnologías para la obtención de los materiales empleados en nanomedicina depende, en gran medida, de los nanomateriales que se quieran obtener, de las propiedades que se busque que presenten o de la aplicación para la que se diseñan, entre otras. El gran interés en el desarrollo de la nanomedicina por las expectativas de su impacto sobre la salud de las personas y las dificultades que en ocasiones tiene la producción a gran escala de los nanomateriales, ha fomentado el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis, aumentando la diversidad de técnicas y tecnologías disponibles para su obtención.

Hay varios aspectos a tener en cuenta a la hora de diseñar un material para una determinada aplicación en nanomedicina:

- **Conocer la patología**, la diana molecular, la vía de administración y la frecuencia de uso.
- **Diseñar la síntesis optimizando costes**, implementando estrategias con un rendimiento elevado, mediante el uso de las tecnologías y los reactivos más simples disponibles siempre que sea posible.
- **Asegurar que los subproductos de la reacción sean fácilmente eliminables** de manera que no queden residuos o que los que queden se encuentren dentro de los valores máximos establecidos por las agencias reguladoras.
- Deben ser **estrategias reproducibles lote a lote** para asegurar su escalabilidad.

Fundamentalmente las técnicas o estrategias para la fabricación de nanopartículas o nanofármacos son:

- **Métodos físicos**, que consisten en emplear procedimientos que causan la abrasión, la evaporación o la fusión del material, generando nanopartículas.
- **Métodos químicos**, tanto para materiales inorgánicos como orgánicos o híbridos, mediante diversos métodos (como la preparación de microemulsiones, síntesis orgánica o inorgánica, etc.) que den lugar a nanopartículas en suspensiones estables.
- **Síntesis biológica**, consiste en la biosíntesis asistida por microorganismos o enzimas, para la creación de nanoestructuras.⁵

NANOMEDICINA



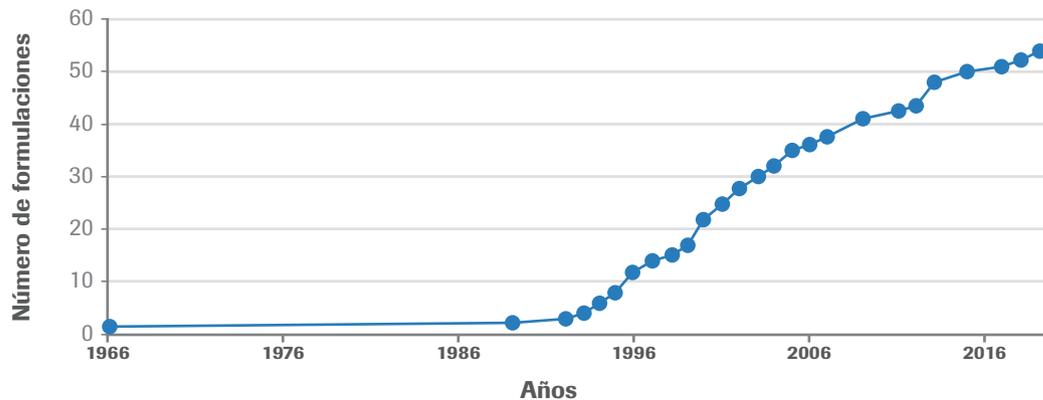


APLICACIONES DE LA NANOMEDICINA

La nanomedicina ya aporta y seguirá aportando en los próximos años beneficios en la salud gracias al desarrollo de aplicaciones que permiten la **detección temprana de enfermedades, su tratamiento precoz personalizado y un seguimiento posterior de su evolución más preciso.**³ El número de nuevas aplicaciones

desarrolladas en el campo de la nanomedicina presenta un crecimiento sostenido desde los años 90, momento en el que se empleó, por primera vez en la clínica, un nanofármaco conteniendo el citotóxico doxorubicina,⁶ si bien en la actualidad se trata de una tecnología que no se ha desarrollado en toda su extensión.

Figura 1. Evolución de las formulaciones de nanomedicina aprobadas en términos de número acumulado/año.⁷



Las aplicaciones de la nanomedicina se centran, fundamentalmente, en los campos del diagnóstico y de la terapia, aunque es posible combinar ambas para dar lugar a estrategias “teranósticas” o aportar herramientas nanotecnológicas en nuevas estrategias terapéuticas, como las terapias avanzadas o la medicina regenerativa. Cabe señalar que, hasta el momento, las aplicaciones de nanomedicina se han desarrollado principalmente en el campo

de la oncología. Sin embargo, en los últimos años se están explorando nuevas áreas de aplicación y se prevé que el desarrollo de vacunas para la COVID-19 basadas en nanotecnología suponga un punto de inflexión tanto para el desarrollo de nuevas aplicaciones en nanomedicina como para su aprobación por parte de las agencias reguladoras. Estos ejemplos se desarrollan en profundidad en los siguientes apartados.

NANODIAGNÓSTICO

El nanodiagnóstico busca el desarrollo de estrategias o herramientas basadas en nanotecnología para diagnosticar patologías a nivel molecular o celular, tanto *in vivo* como *in vitro*.³ En último término, persigue la identificación precoz de alteraciones en el estado de salud de un individuo de manera fiable y robusta.

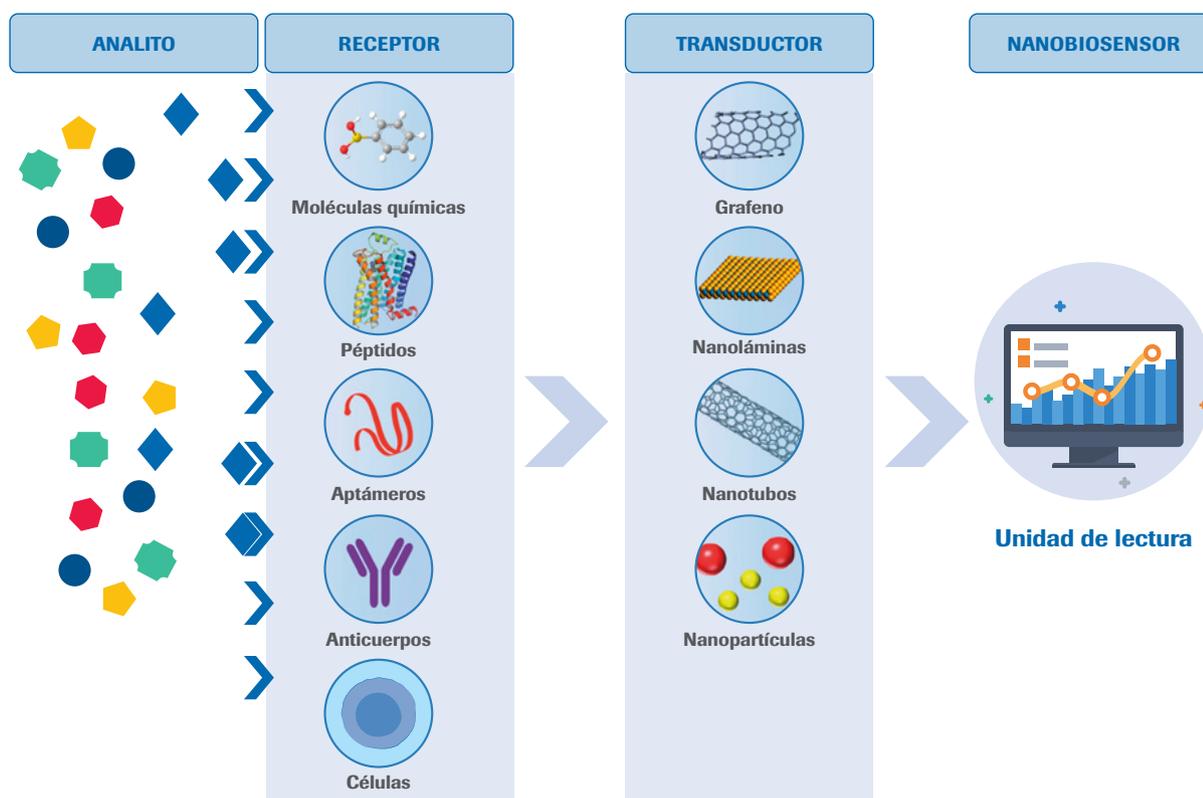
El nanodiagnóstico *in vivo* requiere que el sistema empleado se introduzca en el organismo, donde identifica y, en ocasiones, cuantifica biomarcadores que permiten establecer un diagnóstico preciso. Este campo conlleva una serie de limitaciones, principalmente relacionadas con la biocompatibilidad de los nanomateriales empleados, por lo que, para su aplicación en la práctica clínica, es fundamental demostrar su eficacia y seguridad. Ejemplos clásicos de nanodiagnóstico *in vivo* son el uso de nanopartículas de contraste en técnicas de imagen médica. En este campo, la nanomedicina busca el desarrollo de nanopartículas, por ejemplo semiconductoras, metálicas o magnéticas,³ para marcar *in vivo* con el fin último de aumentar la sensibilidad y dar mayor contraste en técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética de imagen (MRI) o tomografía computarizada (TAC o TC), entre otras. Además, en contraposición al diagnóstico por imagen clásico, el diagnóstico molecular basado en nanotecnología pretende identificar las causas a escala molecular y no únicamente identificar las consecuencias que tiene en último término la enfermedad. Un ejemplo en este campo es el uso de nanopartículas en técnicas de MRI, donde la calidad de las imágenes, y por lo tanto la del diagnóstico, puede ser mejorada utilizando agentes de contraste. Algunos de estos agentes están basados en nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro que, además, pueden estar recubiertas de otros compuestos orgánicos o inorgánicos para aumentar su biocompatibilidad y especificidad.

Otro ejemplo son los sistemas basados en puntos cuánticos, nanopartículas semiconductoras que a escala nanométrica son luminiscentes. Estas nanopartículas están fabricadas con semiconductores tales como seleniuro de cadmio y telururo de cadmio y tienen tamaños típicamente en el rango de 2-10 nm. Según el tamaño de las nanopartículas, emiten en diferentes longitudes de onda, dando lugar a diferentes colores. Estas nanopartículas pueden combinarse con ligandos biológicos que las dirigen selectivamente a células o tejidos convirtiéndolas en excelentes marcadores biológicos para técnicas por imagen óptica empleándose, por ejemplo, en la localización de tumores.⁸

El nanodiagnóstico *in vitro* no presenta la complicación del uso necesario de nanomateriales biocompatibles y degradables ya que se realiza sobre muestras de tejidos y fluidos corporales, permitiendo una mayor libertad a la hora de seleccionar el nanomaterial más adecuado para obtener la mayor especificidad y sensibilidad posible. Un ejemplo en el área del nanodiagnóstico *in vitro* es el desarrollo de nanobiosensores. Los nanobiosensores son dispositivos de análisis capaces de detectar sustancias químicas o biológicas sin necesidad de marcadores fluorescentes o radioactivos.³ Estos dispositivos están integrados por un receptor biológico para la detección, como anticuerpos o enzimas, y por un transductor o sensor, capaz de detectar la reacción de reconocimiento del receptor y transformarla en una señal cuantificable (ver Figura 2). El uso de materiales nanométricos ayuda a incrementar la sensibilidad de los nanobiosensores, mediante el incremento de efectos ópticos y electrónicos. Una de las características que hace atractivos a los biosensores es la posibilidad de realizar el análisis en tiempo real, a diferencia de otros análisis biológicos o clínicos. Además, los nanobiosensores muestran en general una sensibilidad mucho mayor que la de los dispositivos convencionales, ofreciendo adicionalmente las ventajas de su pequeño tamaño y portabilidad, lo que posibilita su utilización en cualquier lugar sin el uso de grandes equipamientos ni la presencia de personal especializado.



Figura 2. Funcionamiento general de los nanobiosensores.



Los nanobiosensores disponen de un receptor, que puede ser una molécula sintética o natural, con capacidad de detectar los analitos (moléculas que se desea analizar). Por otro lado, cuenta con un transductor que, una vez se produce el reconocimiento del analito por parte del receptor, emite una señal medible. Adaptada de (9).

LA NANOMEDICINA EN EL TRATAMIENTO PERSONALIZADO

La nanotecnología se presenta como una **herramienta con un gran potencial para la personalización de las estrategias terapéuticas** mediante el diseño de **nanopartículas para la liberación controlada de fármacos** que permiten mejorar la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos convencionales, y el **desarrollo de herramientas para la prevención de enfermedades**, como las vacunas basadas en nanopartículas. De hecho, las nanoterapias no son sólo un futuro prometedor, sino que ya existe en la actualidad un número significativo

de “nanofármacos” en el mercado para el tratamiento de diversas enfermedades basados en liposomas, formulaciones lipídicas, proteínas pegiladas y polipéptidos, nanopartículas poliméricas, conjugados proteína-fármaco, nanoformulaciones basadas en surfactantes y nanocristales. Además, las nanomedicinas pueden mejorar o complementar a los fármacos tradicionales permitiéndoles alcanzar de forma específica células y tejidos enfermos, ayudando a atravesar barreras biológicas, o liberando el principio activo de manera controlada ante la presencia de determinados estímulos. Las nanopartículas deben ser además biocompatibles, degradables y tener una toxicidad mínima.

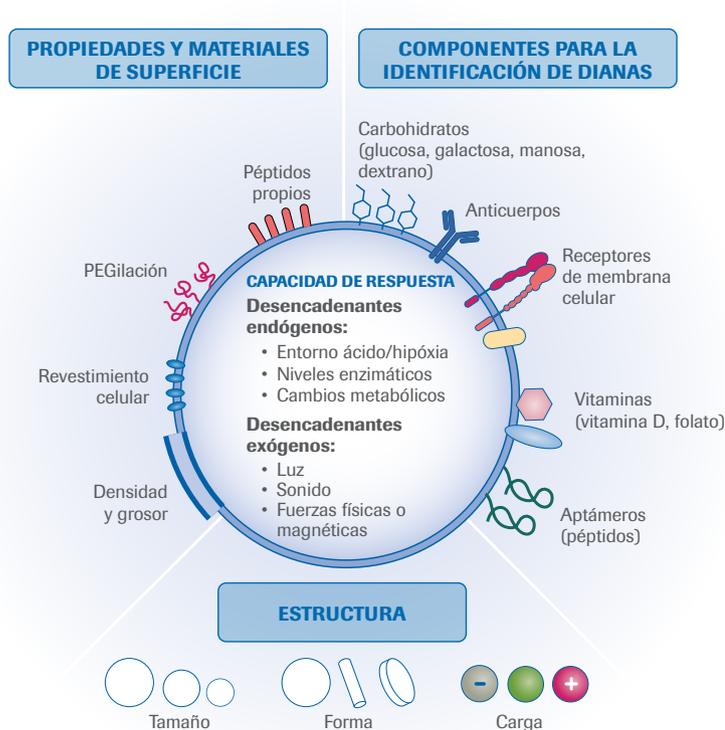
NANOMEDICINA

Aunque es en oncología donde hay un mayor número de estudios y nanofármacos en el mercado, como es el caso de las nanopartículas de albúmina de 130 nm conjugadas con el citotóxico paclitaxel o la doxorubicina encapsulada en liposomas de aproximadamente 100 nm y con polietilenglicol en la superficie,¹⁶ el concepto de emplear nanopartículas para vehicular fármacos es aplicable a un gran número de patologías. Se han propuesto numerosos tipos de nanomateriales como transportadores de fármacos tanto de carácter orgánico como liposomas, dendrímeros, polímeros etc., como inorgánico como sílice mesoporosa, nanopartículas de oro, nanopartículas de óxido de hierro, nanotubos de carbono, etc.

En este punto cabe señalar que es posible diseñar la superficie y estructura de las nanopartículas de tal manera

que sea posible **dirigirlas a localizaciones concretas del organismo (direccionamiento activo)**. Esto se consigue gracias a la combinación de, por ejemplo, ligandos en la superficie de la nanopartícula, como anticuerpos, aptámeros^c o péptidos, que se unen a receptores específicos o sobreexpresados en las células o tejidos diana donde se quiere liberar el fármaco (ver Figura 3). Además, el pequeño tamaño de las nanopartículas hace que tiendan a acumularse de forma natural en tumores sólidos a través del “**efecto de permeabilidad y retención mejorada**” (EPR), un fenómeno que está ligado al concepto de **direccionamiento pasivo**. Decorar la superficie de las nanopartículas con ligandos dirigidos no elimina la capacidad de direccionamiento pasivo de las nanopartículas, sino que mejora la especificidad del conjunto.

Figura 3. Diferentes diseños de la superficie de nanopartículas que confieren propiedades para mejorar el direccionamiento y/o liberación controlada de fármacos.



Las propiedades y materiales de la superficie, la estructura, los componentes para la identificación de dianas y la capacidad de respuesta son atributos de las nanopartículas que pueden modificarse para adaptarlas a aplicaciones específicas. Las diferentes combinaciones de estas cuatro propiedades permiten posibilidades infinitas de características y plataformas de nanopartículas. Adaptado de [10]

^c Ácidos nucleicos de cadena sencilla, ADN o ARN, con capacidad de reconocer una gran variedad de moléculas.



Otro aspecto fundamental es que pueden diseñarse nanopartículas capaces de no liberar el fármaco hasta que se llega al sitio donde este ha de ser liberado. En este sentido, los **sistemas de liberación controlada de fármacos** se han perfeccionado a lo largo de los años con el **empleo de nanomateriales capaces de responder a una gran variedad de estímulos endógenos**, como por ejemplo el pH, el potencial redox, la disponibilidad de enzimas o especies reactivas de oxígeno; **o estímulos exógenos**, como los campos magnéticos, la temperatura, la luz, **que producen un cambio en la nanopartícula para liberar su contenido**.¹¹ De esta manera, se consigue una **mayor efectividad, controlando los niveles de toxicidad y disminuyendo los efectos secundarios de los medicamentos**.¹⁰

Otros sistemas permiten, no solo **liberar el fármaco en un lugar determinado**, sino **también controlar la concentración de fármaco liberado**. Esto es especialmente **útil en patologías en las que el tratamiento convencional tiene un rango terapéutico muy estrecho**, como inmunosupresores, quimioterápicos o algunos antibióticos, que para ser eficaces tienen que administrarse dosis muy altas, pero que pueden llegar a ser tóxicas; **o en los casos en los que se precisan combinaciones de distintos fármacos**, cada uno en una concentración específica, para conseguir un efecto sinérgico de la terapia. Un ejemplo de la aplicación en la práctica clínica de esta estrategia, encapsula citarabina y daunorrubicina para el tratamiento sinérgico de la Leucemia Mieloide Aguda.¹²

Además de como agentes para el reconocimiento y el transporte de fármacos, **las nanopartículas pueden ejercer por sí mismas el efecto terapéutico**. Existen ejemplos exitosos de nanofármacos basados en nanopartículas poliméricas, como es el caso del acetato de glatiramero inyectable y del pegfilgrastim. El acetato de glatiramero inyectable es un polímero de aminoácidos (glutamato, alanina y tirosina) inmunomodulador indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple. El pegfilgrastim es la proteína del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (G-CSF) que ha sido pegilada (es decir, a la que se le ha conjugado polietilenglicol) para el tratamiento de la neutropenia, una complicación del tratamiento con quimioterapia.¹³

Otro ejemplo avanzado es el desarrollo de **nanobodies**, fragmentos de anticuerpos con un solo dominio y de reducido tamaño (12-30 kDa frente a los 150-200 mil

kDa de los anticuerpos) **para la detección de antígenos**. Este **reducido tamaño les confiere ventajas** tanto en la terapia como en el diagnóstico por su **mayor afinidad hacia su diana, su mayor estabilidad, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, y su capacidad de atravesar membranas y barreras biológicas** entre otras.¹⁴ Recientemente, se ha propuesto un tratamiento para la hemofilia basado en **nanobodies** para el bloqueo de la antitrombina en pacientes con esta coagulopatía congénita, abriendo la puerta a futuras aplicaciones.¹⁵

Además de los sistemas de liberación controlada, también pueden diseñarse otras nanopartículas para nanoterapia en las que el efecto sobre las células viene determinado por la producción de calor que es controlado remotamente. Son las denominadas **nanopartículas para hipertermia** que pueden ser, por ejemplo, nanopartículas de oro en el caso de la denominada hipertermia óptica, o nanopartículas magnéticas en la denominada hipertermia magnética. Así, cuando las nanopartículas han alcanzado el tejido deseado, como puede ser un tumor, se induce el calentamiento mediante irradiación con luz o mediante la aplicación de un campo magnético alterno respectivamente. En ambos casos, el calentamiento producido provoca la **destrucción de las células diana o las hacen más sensibles a la radioterapia y/o a la quimioterapia**,³ sin que se vean afectados los tejidos o células sanos que las rodean.

Sin embargo, las aproximaciones de la nanomedicina no solo permiten liberar fármacos de forma controlada o detectar de manera precoz enfermedades, sino que también permiten el desarrollo de estrategias dirigidas a la **prevención de enfermedades**. La nanotecnología ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de vacunas, como en el caso de vacunas contra el virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19. **Algunas de estas vacunas para COVID-19 utilizan moléculas de ARNm** que permiten la expresión de proteínas y que van encapsuladas en nanopartículas de lípidos que protegen al ARNm hasta que se introducen en las células. En estas células se da la expresión de proteínas espículas del virus, que son reconocidas por las células del sistema inmune para que generen anticuerpos contra el virus.¹⁷

NANOMEDICINA REGENERATIVA

La **medicina regenerativa** se ocupa de la **reparación o sustitución de tejidos y órganos enfermos o dañados**

mediante la aplicación de terapias avanzadas, como la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería de tejidos. La principal aportación de la nanotecnología a la medicina regenerativa es el diseño de nanomateriales que mejoran la biocompatibilidad o las propiedades biomecánicas de los materiales empleados en este campo.³ Estos nuevos materiales, que pueden ser naturales o sintéticos, pueden servir de soporte para el crecimiento celular, con la creación de, por ejemplo, nanoestructuras que imitan la matriz extracelular.

Además, estos nanomateriales pueden combinarse con el empleo de moléculas bioactivas que actúan como señalizadoras de la acción celular, modificando el comportamiento de las células y ofreciendo por tanto la posibilidad de influir en su proliferación, diferenciación, etc. Para la fabricación de este tipo de estructuras, es posible emplear la tecnología de bioimpresión 3D (para más información, ver Informe Anticipando sobre “Bioimpresión 3D”), que ofrece una gran variedad de posibilidades gracias a la capacidad de ajustar el diseño de fabricación de manera muy precisa.¹⁸

Otra posibilidad es el diseño de biomateriales inteligentes que incorporen en su seno moléculas de señalización que, una vez en el organismo del paciente, sean liberadas de forma gradual (espontáneamente, por impulsos térmicos, magnéticos, etc.) activando la regeneración tisular *in situ* mediante la modulación de las propiedades mecánicas y estructurales del microambiente celular.¹⁸ Un ejemplo de moléculas de señalización para esta aplicación son péptidos funcionales o proteínas presentes de forma natural en la matriz extracelular que inducen la producción de proteínas específicas en sus células diana para desencadenar el proceso de adhesión celular.¹⁹

EL FUTURO DE LA NANOMEDICINA

Gracias al gran avance de la nanomedicina en los últimos años, y en especial a la reciente popularidad que han ganado las nanopartículas por las vacunas contra la COVID-19, es previsible que se aceleren futuros desarrollos y su traslación en el campo de la salud.

En el futuro, una de las aplicaciones de mayor impacto será el diagnóstico precoz que permitirá la detección

de una enfermedad antes de que el paciente presente síntomas. Así, tanto el diagnóstico por imagen, orientado hacia el desarrollo de sondas, agentes de contraste o sistemas de visualización; como el diagnóstico *in vitro*, orientado a la detección de biomarcadores y el desarrollo de sistemas o sensores cada vez más sensibles y precisos, permitirán en el futuro detectar alteraciones que se produzcan a escala subcelular en el organismo, ofreciendo la capacidad de detectar enfermedades en estadios muy preliminares.³

Por otro lado, cabe destacar que la nanomedicina tiende al empleo de sistemas únicos para la combinación simultánea del diagnóstico y la terapia en lo que se conoce con el término de *teranóstica*. Esta estrategia permite la administración de un nanofármaco combinado con moléculas que a su vez sean capaces de monitorizar el progreso de su actuación.²⁰ Otra área de interés es la posible aplicación de la nanomedicina de las técnicas de imagen para el *companion diagnostic*, que permite guiar el tratamiento e incluso determinar el perfil molecular del paciente para poder así estratificar mejor aquellos pacientes que se van a beneficiar de una determinada terapia.¹⁰ Un ejemplo de esta estrategia es la cirugía guiada por imagen mediante el empleo de nanosondas de pterocinetato de sodio que permiten identificar qué nódulos linfáticos están afectados para delimitar de manera más precisa el área que debe reseccionar el cirujano.²¹

En cuanto a la aplicación de la nanomedicina para el tratamiento de enfermedades, es previsible que aquellas que más se benefician en un futuro sean las mismas cuyo tratamiento se ve limitado actualmente por la presencia de barreras biológicas altamente lipofílicas^d. Estas barreras, como la barrera hematoencefálica, impiden el paso de fármacos dificultando el tratamiento de algunas patologías. Por esto, se está llevando a cabo el diseño de nanopartículas que incorporan biomoléculas o materiales que favorezcan el paso a través de las barreras biológicas para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades del Sistema Nervioso Central.⁶

Gracias a la capacidad de la nanomedicina de potenciar la efectividad de otras estrategias terapéuticas, es posible pensar en combinaciones altamente efectivas con, por ejemplo, las terapias avanzadas. La terapia génica es una terapia que permite corregir enfermedades poco frecuentes debidas a alteraciones en el genoma mediante el empleo de ácidos nucleicos recombinantes. Uno de los retos para la

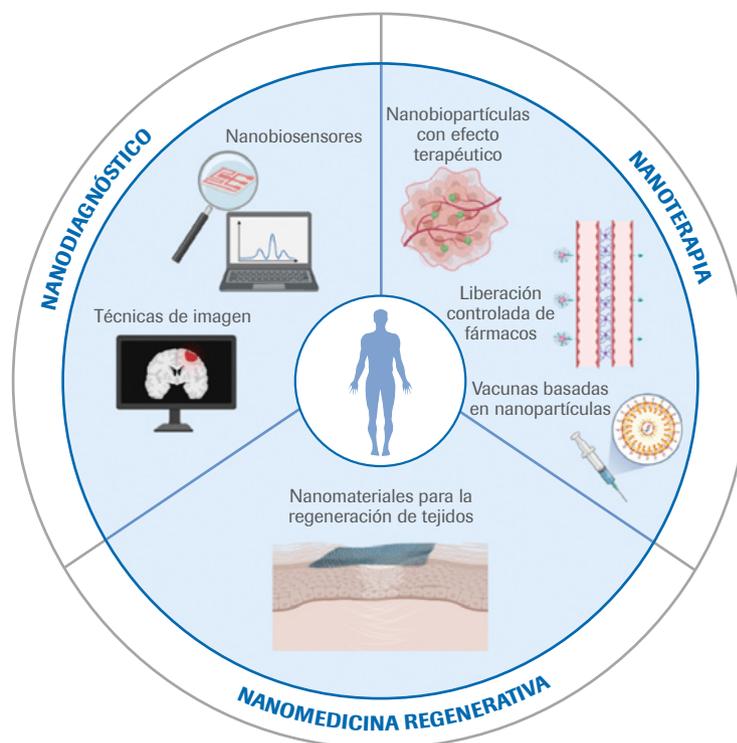
^d Moléculas con afinidad por los lípidos, capaces de disolverlos, ser disueltas en ellos o absorberlos.



traslación a la clínica de estas terapias es la ausencia en muchos casos de estrategias para dirigir sus principios activos de manera efectiva y segura a los tejidos o células diana. En este sentido, la nanomedicina jugará un rol relevante en la generación de nanopartículas que permitan el transporte de los medicamentos de terapia génica. Un ejemplo de ello es el diseño reciente de nanopartículas liposomales que contienen ARNsi^e para el tratamiento de la amiloidosis. Por otro lado, las herramientas de edición génica que se sirven principalmente de la tecnología CRISPR, permiten la corrección directamente sobre la molécula de ADN de errores o mutaciones. En el futuro, se podrán diseñar nanopartículas que transporten de forma altamente efectiva tecnología CRISPR a la célula diana en la que se requiera. Estas aplicaciones pueden suponer un hito en la medicina personalizada ya que permitiría corregir *in vivo* determinadas patologías, potenciando las posibilidades de la terapia génica (para más información, ver Informe Anticipando sobre "[Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia génica](#)").¹⁰

En el futuro de la nanomedicina, gracias a los avances tecnológicos, es posible prever la posibilidad del desarrollo de sistemas implantables de monitorización de parámetros biológicos que alerten sobre la presencia de enfermedades; o el diseño de avatares del cuerpo humano creados a partir de unas pocas células e información genética de cada individuo, que contribuyan a predecir y prevenir la aparición de enfermedades, y sirvan en el estudio de diversos fármacos para encontrar los mejores tratamientos. También puede vislumbrarse el diseño de nanorobots autónomos fabricados por una combinación de nanoelectrónica y biomoléculas capaces de liberar de forma selectiva fármacos y realizar nanocirugía en tejidos dañados; u órganos artificiales desarrollados a partir de las células de cada individuo. Si bien estos desarrollos no han sido materializados, algunos estudios actuales apuntan ya hacia estas tecnologías.

Figura 4. Imagen resumen de las aplicaciones de la nanomedicina.



En los últimos años existen numerosos desarrollos basados en nanomedicina en las grandes áreas de nanodiagnóstico, nanoterapia y medicina regenerativa.

^e Pequeños ARN bicatenarios no codificantes, de 21-31 nucleótidos, involucrados en el proceso de silenciamiento de genes.

NANOMEDICINA





RETOS

La nanomedicina surgió como una **aplicación de la nanotecnología novedosa y prometedora para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías**. De hecho, **en tan sólo unas décadas la nanomedicina se ha convertido en una herramienta con un gran potencial y se prevé que contribuya a optimizar el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión**. Sin embargo, al tratarse de una estrategia con poco tiempo de evolución en comparación con la medicina tradicional, debe enfrentarse a una serie de retos para tener un verdadero impacto en la salud de las personas.

RETOS ANALÍTICOS Y TECNOLÓGICOS

Las **propiedades de los nanosistemas** junto con la **gran diversidad de materiales y técnicas** disponibles para el desarrollo de **nanopartículas** plantean una serie de **retos tecnológicos** que deberán abordarse.

- El limitado conocimiento de la **farmacocinética** y la **farmacodinámica** de los **nanofármacos**, así como sobre el **mecanismo por el cuál las nanopartículas interactúan con los tejidos** o su **capacidad para atravesar barreras biológicas**, **dificulta el diseño de nuevas estrategias en nanomedicina**. De hecho, los métodos clásicos de caracterización de la farmacocinética o la farmacodinámica no siempre son aplicables cuando se usan nanopartículas.^{6,22}
- Debido a su naturaleza compleja, **la evaluación de la calidad de las nanoformulaciones plantea desafíos analíticos en comparación con los fármacos tradicionales**. Así, además de la determinación de aspectos como la estabilidad, las

impurezas o la **biocarga^f** de los diferentes componentes de las nanomedicinas, **se deben evaluar propiedades físico-químicas adicionales** como su **polidispersidad^g**, el perfil de la liberación del fármaco, la estabilidad química y su tamaño durante el almacenamiento y cuando están en medios biológicos.⁶

- Dada la diversidad y complejidad de los procedimientos de fabricación de nanomedicinas, **actualmente es complicado estandarizarlos mediante**, por ejemplo, **buenas prácticas de fabricación (o GMPs, por sus siglas en inglés)**, que permitan asegurar la reproducibilidad y la calidad lote a lote, requisitos básicos de cara a las fases pre-clínicas y clínicas o para su llegada al mercado. De hecho, **las estructuras disponibles en los laboratorios de investigación no están generalmente capacitadas para trabajar bajo GMPs** o las tecnologías empleadas **no son suficientemente eficientes o no permiten la eliminación de impurezas**, por lo que, en muchos casos, **la fabricación a gran escala se hace complicada**.²²

RETOS EN LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

Los retos tecnológicos anteriormente mencionados están estrechamente relacionados con los retos que se presentan de cara a la traslación a la práctica clínica de las nanomedicinas. Así, para avanzar en la traslación clínica se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- La **falta de protocolos y de acceso a instalaciones adecuadas** implican **limitaciones de cara a**

^f Término utilizado en los procesos de esterilización de productos sanitarios que hace referencia a la población de microorganismos viables sobre un producto sanitario antes de la esterilización.

^g El índice de polidispersidad hace referencia al grado de variación de los pesos moleculares de los componentes de un polímero.

NANOMEDICINA

la validación clínica de las nanomedicinas, ya que imposibilitan la caracterización preclínica y la evaluación de la seguridad desde etapas tempranas de su desarrollo.

- Los productos de nanomedicina pueden presentar un riesgo aumentado de que se produzcan errores humanos en la práctica clínica ya que pueden requerir la manipulación por parte de los profesionales sanitarios de cara a su administración.
- El desarrollo de la nanomedicina está más avanzado que la regulación de sus productos, para los que no hay definidos criterios claros de seguridad o de calidad, lo que supone muchas veces una barrera a su aprobación y su aplicación en la práctica clínica. A este hecho se le suma la gran diversidad de formulaciones posibles en nanomedicina, que dificulta el establecimiento de criterios generales y plantea la

limitación de que las agencias deben establecer criterios de manera individualizada para cada nanofármaco.²²

- Desde el punto de vista de la protección de la propiedad intelectual también existen barreras a la hora de proteger los productos de nanomedicina debido a su complejidad por la gran variedad de componentes que presentan.
- Para asegurar la llegada de los productos tanto diagnósticos como terapéuticos basados en nanomedicina a los pacientes, se ha de asegurar que se produce el salto de conocimientos y la identificación de oportunidades para aplicaciones reales desde la investigación básica. Para ello, resulta esencial potenciar los conocimientos empresariales y los diferentes modelos de creación de empresas a partir de resultados de investigación como puede ser el caso de las spin-off en el ámbito académico.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La nanomedicina es un área de conocimiento establecida, que trata de aplicar los continuos avances de la nanotecnología a la medicina. Muestra de ello son los numerosos estudios donde se presenta la capacidad de la nanotecnología para el desarrollo de nuevos dispositivos de diagnóstico, nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos, materiales adecuados para el desarrollo de tejidos, además de los fármacos nanoformulados ya disponibles en el mercado. Sin embargo, cabe señalar que, de cara al avance en la implantación de estas tecnologías en la práctica habitual de la medicina del futuro, es necesario atender a las siguientes consideraciones.

RECOMENDACIONES

- Dado que el comportamiento de los nanofármacos puede no seguir los mismos principios de la farmacocinética o de la farmacodinámica que los fármacos tradicionales, se deberá tener en cuenta este principio en el planteamiento y desarrollo de estudios preclínicos y clínicos. Por esto, entre otros motivos, es altamente relevante la **caracterización exhaustiva de los modelos preclínicos**, de manera que mimeticen la fisiología humana y así garanticen los resultados antes de pasar a los ensayos clínicos, si bien esta recomendación es extrapolable a cualquier desarrollo científico en el campo de la salud.
- Se debe de avanzar en el desarrollo de **sistemas de liberación controlada más precisos y sin toxicidad asociada**, así como de **sistemas de detección cada vez más pequeños, sensibles y económicos** basados en nanotecnología, y de **materiales nanotecnológicos altamente avanzados** aplicables en el campo de la medicina regenerativa. Para ello, es necesario mejorar la financiación en este campo y así fomentar la consolidación del conocimiento generado.
- Es necesario potenciar todas aquellas acciones que permitan **superar la brecha que existe entre la investigación y la transferencia a la práctica clínica**, por lo que los diseños de nanomedicina deben ser eficientes, seleccionar materiales de bajo coste y alta calidad, y emplear técnicas de producción reproducibles, que permitan llevar a cabo estrategias de síntesis coste-eficientes. Para ello, es imprescindible disponer de instalaciones especializadas en la fabricación y ensayo de productos nanotecnológicos aplicados a medicina, así como en su regulación y caracterización.
- Es relevante **promover e incentivar la implicación del sector privado** con las nanomedicinas, desde el inicio de los proyectos de investigación y desarrollo hasta las fases clínicas, donde se requiere su involucración y capacitación para la fabricación de nanofármacos. Esto se podría conseguir a través de la creación de estructuras

NANOMEDICINA

donde los desarrollos nanotecnológicos se puedan fabricar a escala y caracterizar en términos de reproducibilidad, calidad, etc. Para ello se podrían establecer laboratorios, con financiación público-privada, dirigidos al desarrollo nanotecnológico para proporcionar infraestructuras en las que poder trabajar bajo GMPs.

- A pesar del aparente elevado coste inicial del desarrollo de nanomedicinas, se debe **concienciar a las empresas y a la sociedad de que esta inversión puede suponer un gran beneficio** sobre la calidad de vida de los pacientes y podría evitar significativamente costes secundarios derivados de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*. 2020;25(1):1-15. doi:10.3390/molecules25010112
2. What Is Nanotechnology? | National Nanotechnology Initiative. Último acceso: 21 de junio, 2021 <https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>
3. Lechuga Laura. Nanomedicina: aplicacion de la nanotecnologia en la salud. Curso Biotecnol Apl a la Salud Humana. Publicado online 2011:15van. http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf
4. EMRC european MRC. ESF Forward Look on Nanomedicine 2005. 2005;33(0):52.
5. Zhang X, Yan S, Tyagi RD, Surampalli RY. Synthesis of nanoparticles by microorganisms and their application in enhancing microbiological reaction rates. *Chemosphere*. 2011;82(4):489-494. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.10.023
6. Germain M, Caputo F, Metcalfe S, et al. Delivering the power of nanomedicine to patients today. *J Control Release*. 2020;326(July):164-171. doi:10.1016/j.jconrel.2020.07.007
7. Germain M, Caputo F, Metcalfe S, et al. Delivering the power of nanomedicine to patients today. *J Control Release*. 2020;326:164-171. doi:10.1016/j.jconrel.2020.07.007
8. Doane TL, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: Imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev*. 2012;41(7):2885-2911. doi:10.1039/c2cs15260f
9. Singh K. Nanosensors for Food Safety and Environmental Monitoring. In: *Nanotechnology in the Life Sciences*. Springer Science and Business Media B.V.; 2020:63-84. doi:10.1007/978-3-030-31938-0_4
10. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(2):101-124. doi:10.1038/s41573-020-0090-8
11. Zagorodko O, Arroyo-Crespo JJ, Nebot VJ, Vicent MJ. Polypeptide-Based Conjugates as Therapeutics: Opportunities and Challenges. *Macromol Biosci*. 2017;17(1):1-22. doi:10.1002/mabi.201600316
12. Tolcher AW, Mayer LD. Improving combination cancer therapy: The CombiPlex® development platform. *Futur Oncol*. 2018;14(13):1317-1332. doi:10.2217/fon-2017-0607
13. Atkinson SP, Andreu Z, Vicent MJ. Polymer therapeutics: Biomarkers and new approaches for personalized cancer treatment. *J Pers Med*. 2018;8(1). doi:10.3390/jpm8010006
14. Kamaly N, Xiao Z, Valencia PM, Radovic-Moreno AF, Farokhzad OC. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: Design, development and clinical translation. *Chem Soc Rev*. 2012;41(7):2971-3010. doi:10.1039/c2cs15344k
15. O'Sullivan JM, O'Donnell JS. Antithrombin inhibition using nanobodies to correct bleeding in hemophilia. *EMBO Mol Med*. 2020;12(4). doi:10.15252/emmm.202012143
16. Fornaguera C, García-Celma MJ. Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale. *J Pers Med*. 2017;7(4):14-21. doi:10.3390/jpm7040012
17. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. Covid-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. *ACS Nano*. 2020;14(10):12522-12537. doi:10.1021/acsnano.0c07197
18. Di Marzio N, Eglin D, Serra T, Moroni L. Bio-Fabrication: Convergence of 3D Bioprinting and Nano-Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:16. doi:10.3389/fbioe.2020.00326

19. Khoo ZX, Teoh JEM, Liu Y, et al. 3D printing of smart materials: A review on recent progresses in 4D printing. *Virtual Phys Prototyp.* 2015;10(3):103-122. doi:10.1080/17452759.2015.1097054
20. Vivero-Escoto JL, Huxford-Phillips RC, Lin W. Silica-based nanoprobe for biomedical imaging and theranostic applications. *Chem Soc Rev.* 2012;41(7):2673-2685. doi:10.1039/c2cs15229k
21. Agencia Europea del Medicamento. Informe de Evaluación Pública Europeo (EPAR). Lymphoseek. Último acceso: 21 de junio, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lymphoseek-epar-product-information_es.pdf
22. Metselaar JM, Lammers T. Challenges in nanomedicine clinical translation. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(3):721-725. doi:10.1007/s13346-020-00740-5



