



Presente y futuro de las aplicaciones médicas de las nanotecnologías*

Present and Future of Nanotechnologies Medical Applications

Del Llano J., Quecedo L., Rao A., Oteo A.

Fundación Gaspar Casal

RESUMEN

Es necesario un análisis objetivo de las implicaciones clínicas y económicas de las nanotecnologías emergentes en el futuro de los procesos sanitarios. De especial interés son el desarrollo de nuevos materiales y nanoestructuras, los sistemas tipo virus para liberación de fármacos, las nanopartículas en ingeniería tisular, los transportadores poliméricos de proteínas y los sistemas de liberación selectiva de fármacos anticancerosos.

Palabras clave:

Nanomaterial, nanotecnología, implantes, ingeniería tisular.

ABSTRACT

A clinical and economical analysis is necessary to apply the emergent nanotechnologies in the health processes. Of special interest are the development of new materials and nanostructures, virus like systems for drug delivery, nanoparticles for tisular engineering, polymeryc carriers of proteins and selective delibery systems for oncologic drugs.

Key words:

Nanomaterial, nantechnology, implants, tisular engineering.

Patología del Aparato Locomotor, 2007; 5 (2): 110-115

INTRODUCCIÓN

Las disciplinas clásicas de la física, la ingeniería, la biología molecular y el estudio de los materiales, que hasta ahora eran abordadas independientemente, actualmente convergen y son estudiadas en paralelo. El resultado ha sido la emergencia de las bio, micro y nanotecnologías. Estas ciencias operan con dimensiones anteriormente inconcebibles (millónesimas y billonésimas partes de un metro). La nanotecnología es frecuentemente alabada como el motor que generará innovación en todos los sectores. Este optimismo se basa en el descubrimiento de que las propiedades de cada material varían con su dimensión. En efecto, estas diminutas porciones

pueden emplearse para crear nuevos materiales con características hasta ahora desconocidas.

Los desarrollos más recientes se han centrado en iniciativas macro y micro con muy distinto alcance. Éstas incluyen a nivel macro los planes estratégicos de muchas naciones desarrolladas, de algunos programas de salud a escala europea (7PM), y los análisis de inversión. Existen avances a nivel micro, de los que destacamos los sensores y monitores, los biomateriales y los dispositivos para la liberación de fármacos en dianas. Se ha carecido, hasta el momento, del estudio de las implicaciones clínicas y económicas de estos avances sobre los sistemas sanitarios. Los agentes implicados son pacientes, clínicos, financiadores y provisosores de servicios. El principal objetivo de este informe es corregir esta deficiencia mediante la preparación de un informe que sea útil en la toma de decisiones de nuestro SNSE. Esto incluiría una revisión de las aplicaciones médicas y las implicaciones de las bio, micro, y nanotecnologías, así como un plan de viabilidad para aquellos desarrollos más esperanzadores.

Correspondencia:

A. Oteo Pérez
Fundación Gaspar Casal
Gra. Díaz Porlier 78, 8º A - 2806 Madrid
alberto.oteo@fgcasal.org

* Artículo desarrollado a partir del informe FIS PI052821.



La nanotecnología se define como la creación de materiales, dispositivos y sistemas funcionales mediante el dominio de la nanoescala (de 1 a 100 nanómetros). La nanotecnología aplicada a la salud se denomina nanomedicina, y se define como la comprensión, la prevención y el tratamiento de las enfermedades mediante la utilización de herramientas, materiales y enfoques que aprovechan esta escala. Bio-micro-nanotecnología y nanomedicina se usarán indistintamente a lo largo de esta memoria.

La complejidad de los patrones de enfermedad y la imposibilidad de predecir a partir de poblaciones de pacientes con distinto riesgo a menudo limitan la eficacia terapéutica en la práctica actual de una medicina, muchas veces, episódica y reactiva. La nanomedicina es crucial porque se centra en los materiales y dispositivos de construcción de escala similar a aquellos cuerpos que constituyen la biología. Para los sistemas de provisión de servicios sanitarios, esto representa un enfoque especialmente atractivo que integra la tecnología con la fisiología para identificar y combatir los procesos subyacentes de enfermedad. Como resultado, la nanomedicina ha surgido como la nueva dimensión de la medicina: proporciona un conjunto de soluciones basadas en la prevención y el tratamiento proactivo de los pacientes.

Actualmente, la nanotecnología aplicada a la medicina clínica y la fisiología se encuentra en sus primeras fases de desarrollo, y la mayor parte de la investigación es de ámbito básico y pretende dotarla de cierta organización. En los próximos 10-15 años, sin embargo, los avances comenzarán a integrarse en el proceso asistencial. Las primeras aplicaciones se centrarán en los tests *in vitro*, el seguimiento remoto de los pacientes y la evolución en la funcionalidad de los dispositivos médicos. Futuras aplicaciones ofrecerán una combinación de diagnóstico y terapéutica en tiempo real para atender a las necesidades de prevención y de enfermedades severas y crónicas.

OBJETIVOS Y ALCANCE

El envejecimiento de la población, el cambio de estilos de vida y las elevadas expectativas de calidad de vida de la población española precisan de un sistema sanitario innovador y eficiente.

El incremento de nuestros conocimientos sobre el funcionamiento y comportamiento del cuerpo humano a nivel molecular y de nano-escala nos permite intervenir tanto en las fases presintomáticas, agudas o crónicas de las enfermedades y, por ello, dar satisfacción a las expectativas de calidad de vida de la población.

La nanomedicina es la aplicación práctica de las innovaciones de la nanotecnología a la salud. Aprovecha las propiedades físicas, químicas y biológicas que presentan los distintos materiales cuando se trabajan con ellos a escala nanométrica. El objetivo que persigue es la monitorización, control, construcción, reparación, defensa y mejora de los sistemas biológicos, trabajando con dispositivos y nanoestructuras. El enfoque básico es la nanointeracción celular o subcelular.

El impacto de la nanomedicina se concentra, actualmente según la literatura revisada, en tres aspectos interrelacionados: nanodiagnóstico, liberación de fármacos a dianas y control de su administración y la medicina regenerativa (Figura 1).

La investigación en genómica y proteómica ha incrementado el conocimiento sobre las bases moleculares de muchas enfermedades, lo que implica la existencia de nuevas oportunidades para desarrollar herramientas diagnósticas capaces de identificar predisposiciones genéticas a diversas enfermedades. De esta manera se pretende tratar preventivamente a los pacientes, efectuando una selección de los tratamientos de forma individualizada y monitorizar la respuesta a los mismos.

En el campo de nanodiagnóstico el objetivo es la identificación celular precoz. Ofrece en este campo la posibilidad de mejor sensibilidad, especificidad y facilidad de realización. Este avance implica la capacidad de diagnóstico precoz, tratamiento dirigido y control del tratamiento. Es decir el tejido de interés es primeramente retratado, utilizando contrastes de nanoestructuras específicas. Dichas nanoestructuras son combinadas posteriormente con agentes activos farmacológicamente utilizados con terapia. Por último, se puede monitorizar los cambios y resultados.

El desarrollo de sistemas de liberación de fármacos pretende mejorar la capacidad para seleccionar células dianas y sus receptores. En la actualidad las investigaciones pivotan sobre dos

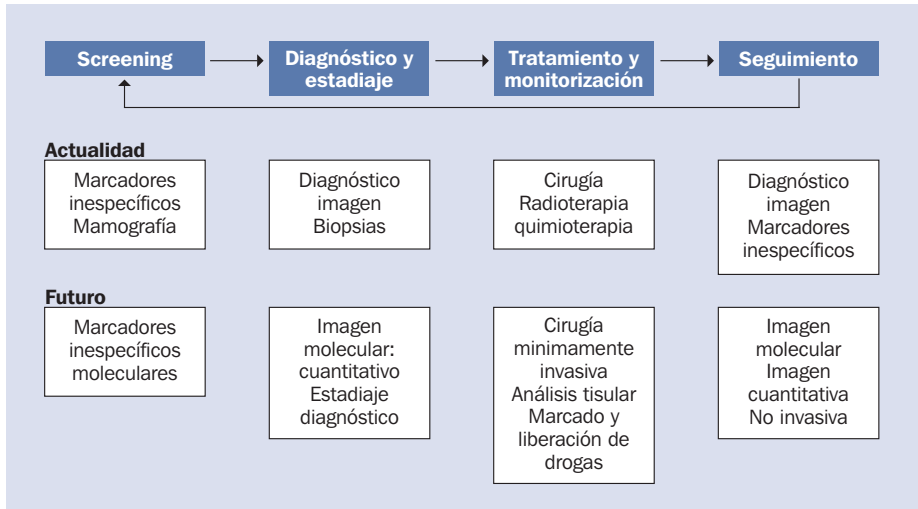


Fig. 1. Impacto de nanotecnologías sobre la Asistencia Sanitaria.

ejes, por un lado, obtener drogas que interaccionen con mayor eficacia en el tejido enfermo, aumentar la aceptabilidad del paciente y reducir los costes y, por otro, la obtención de drogas con diferentes medios de liberación no convencionales. Las nanopartículas son especialmente eficaces en el transporte de moléculas poco solubles y las protege de una prematura degradación. Dos son los beneficios inmediatos: mayor eficacia y minimización de efectos secundarios, cuya indicación primordial es el tratamiento del cáncer con drogas de elevada potencia.

Los materiales utilizados para el desarrollo de sistemas de liberación incluyen polímeros, sintéticos, semi-sintéticos y materiales naturales como lípidos y proteínas. Muchos de los sistemas son simples transportadores incluyendo micelas, nanoemulsiones, nanopartículas, nanocapsulas, nanogels, liposomas, nanotubos, nanofibras y polímeros. Algunos de forma mixta como nanopartículas magnéticas son fabricados para diagnóstico por imagen y sistema de liberación en el tejido diana. Los objetivos de la investigación en sistemas de liberación de fármacos se apoyan en tres principios, los sistemas de liberación más específicos y dirigido a tejido o célula; mayor seguridad y biocompatibilidad y el desarrollo más rápido de medicinas más seguras.

Los dispositivos nanotecnológicos disponibles actualmente aplicados a la investigación de liberación de fármacos e investigación farmacéutica son: nanopartículas y nanocápsulas, tecnologías de anticuerpos, conjugados de polímeros y fármacos, polímeros-proteínas y conjugados de anticuerpos, nanocristales, tecnologías de emulsificación, liposomas, ingeniería tisular y reparación, y dendrímeros.

En un futuro las oportunidades de investigación y desarrollo en el campo de la nanomedicina se orientarán hacia:

- ▶ Nuevos materiales y nanoestructuras: polímeros, lípidos y metales, biocompatibles, biodegradables y no tóxicos
- ▶ Nuevas tecnologías auto-ensambladoras
- ▶ Sistemas tipo virus para la liberación intracelular
- ▶ Nanopartículas para la ingeniería tisular
- ▶ Transportadores poliméricos avanzados de proteínas
- ▶ Sistemas de liberación selectiva de fármacos anticancerosos

El objetivo de la medicina regenerativa, dentro de la nanomedicina, es el trabajo vinculado y en conjunto con los mecanismos de reparación propios del organismo. Se configuran una serie de futuras terapias diseñadas para rectificar condiciones crónicas utilizando y fomentando nuestros mecanismos fisiológicos de curación.



La visión de la medicina regenerativa nanoasistida se centra en el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad costo-efectivas que permitan la regeneración in situ de los tejidos.

La estrategia biomimética ha sido establecida en la medicina regenerativa por simular los procesos descritos de curación y reparación que acontecen en la naturaleza. Esta filosofía se sustenta en tres elementos básicos: biomateriales inteligentes, señalización de moléculas y células bioactivas. Los biomateriales inteligentes están diseñados y condicionados a reaccionar en su conformación molecular con el ambiente y estimular respuestas celulares. Entre ellos están las nanofibras, nanocables, nanoguías, nanoesferas, dendrímeros y nanocomposites.

Una de las aportaciones de la nanotecnología en este campo es la explotación de las posibilidades de reparación que presentan las células madre adultas, son las terapias basadas en células y los dos objetivos que se plantean, son identificar los sistemas de señales que inician los procesos endógenos de reparación y el desarrollo de sistemas eficientes que dirijan la reparación. Los recientes avances en el conocimiento de la reparación de tejidos después de un insulto isquémico, han conseguido replantear y reenfocar la investigación en el entendimiento de los mecanismos de reclutamiento celular, activación y control.

Otro tipo de aportación nanotecnológica en la medicina regenerativa es el desarrollo de implantes inteligentes, libres de células pero provistos de las señales adecuadas que estimulen los propios sistemas de regeneración. Ejemplos de ellos serían la regeneración de cartílago artroscópico, el restablecimiento de secreción de insulina por los islotes pancreáticos, la promoción de los mecanismos de reparación de áreas de sistema nervioso central o el miocardio, entre otros.

Actualmente la nanotecnología se encuentra en la frontera entre la realidad científica y ambiciosas visiones de futuro, entre las primeras aproximaciones en la práctica y la expectación de sus promesas. Resulta difícil diferenciar el mercado entre sus múltiples sub-áreas entre las que se encuentran sus aplicaciones en el campo de la medicina e industria farmacéutica. La mayoría de los estudios existentes analizan dos aspectos que persiguen presentar por un lado, la situación actual,

identificando los campos más prometedores y futuros desarrollos. Por otro lado, analizar la contribución de la nanotecnología y sus efectos sobre aspectos económicos y sociales, tales como competitividad, crecimiento económico y empleo.

Entre los potenciadores del desarrollo de la nanomedicina se encuentran los altos costes de los tratamientos de enfermedades crónicas y graves y la dotación de fondos para la investigación para hacer frente al bioterrorismo. Entre las barreras económicas se encuentran los costes de los procesos de engranaje y cristalización para la fabricación de nanopartículas. Siendo el proceso regulatorio, en términos de seguridad, la mayor amenaza a la comercialización de productos nano-habilitados.

SITUACIÓN DE ESPAÑA EN EL DESARROLLO DE LA NANOMEDICINA

La red española de nanotecnologías está formada por grupos que proceden fundamentalmente del ámbito público y constituyen algunas de ellas parte de una plataforma cuya actividad es la promoción de la nanomedicina. La distribución geográfica de sus miembros, públicos y privados, se concentra como en otros sectores en centros en Madrid y Barcelona, con casi el 90%.

En España se ha constituido la Plataforma Española de Nanomedicina cuya actividad se centra en aunar y coordinar esfuerzos de los distintos agentes y actores, diseñando un sector industrial enfocado a la nanomedicina. Proporciona los análisis de mercados, estudios de los distintos sectores y apoyo técnico a proyectos, difusión y asociación de empresas en el sector. Establece una serie de grupos de trabajo según las distintas áreas: 32% nanodiagnóstico, 24% medicina regenerativa, 20% liberación de medicamentos, 14% seguridad/regulación y 10% comunicación/educación. En la actualidad existen 180 organizaciones españolas vinculadas en la plataforma de nanomedicina.

En un marco económico en el que la industria muestra en diversos sectores una debilidad extrema con pérdida de competitividad generalizada y una importante tendencia a la deslocalización. En el caso de la competitividad industrial, un indicador de su fortaleza es lo que se invierte en investi-



gación y desarrollo (I+D), recordando que España es una de las economías desarrolladas que menos recursos destina a actividades de investigación, desarrollo e innovación (dedicamos en 2006 el 1,03 % mientras que Europa dedica el 1,99%) sin incluir la de finalidad militar.

FUTURO

El área médica de las aplicaciones de la nanociencia es una de las que tiene mayor valor potencial. La nanomedicina se define como el entendimiento, prevención y tratamiento de las enfermedades usando herramientas, materiales y abordajes que operan a escala micro y nano.

Un aspecto importante es que la nanomedicina es una ciencia joven. La creación de procedimientos seguros y eficaces basados en la nanotecnología requerirán una pronta colaboración entre clínicos. Debido al tiempo que lleva la aprobación de nuevos fármacos, habrá un retraso significativo en muchas de las aplicaciones de la nanotecnología. De esta forma, se prevee que en el rango de cinco años se dé sólo un cambio incremental, mientras que en el rango de diez a veinte años se espera que se realicen las aplicaciones más significativas.

A corto plazo, los planificadores no serán conscientes de que las tecnologías que están adquiriendo hoy se verán potenciadas por la nanotecnología. Sin embargo, a largo plazo se espera un cambio radical en la provisión de atención médica. Las bio, micro y nanotecnologías harán posible la evolución de la medicina hacia una prevención más temprana, una farmacoterapia más individualizada, unos dispositivos inteligentes y unas intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas.

Estudios previos han resaltado que las principales implicaciones se darán en los medicamentos y sus sistemas de liberación, los materiales y dispositivos implantables, y en los instrumentos de monitorización. Los desarrollos también afectarán a la continuidad del cuidado, al ámbito de la hospitalización, mientras que incorporarán todas las áreas de especialidad (entre otras, cardiología, oncología y ortopedia).

Estas tres líneas de servicio han sido enfatizadas ya que existirá un incremento neto en la utilización de estos servicios en la próxima década,

dado que la actual fuerza de trabajo europea llegará a la edad de mayor incidencia de enfermedades crónicas. Los efectos de las enfermedades cardiovasculares, los problemas cardíacos, los distintos tipos de cáncer, y la artrosis presentan potenciales incrementos de la carga sobre la productividad laboral y el sistema sanitario público. La naturaleza de estas especialidades cambiará drásticamente mientras que la gestión médica retrasará y probablemente eliminará la necesidad de costosas y complicadas intervenciones quirúrgicas. Estas especialidades de gran impacto afrontan tendencias tecnológicas comunes a las que la nanotecnología puede ofrecer respuestas:

1) los avances en el diagnóstico por la imagen y los biomarcadores permiten una más temprana y precisa detección, lo que facilita un rápido tratamiento y mejores resultados;

2) el uso de terapias mínimamente invasivas y dispositivos inteligentes está reduciendo la necesidad de hospitalización y la duración media de las estancias;

3) ante una eventual escasez de fármacos, sería conveniente la comprensión de las bases biológicas de la enfermedad.

La nanomedicina ofrece la oportunidad de centrarse en la raíz de la enfermedad, lo que podría suponer la eliminación de la cirugía invasiva. En consecuencia, existe actualmente un creciente interés en la nanomedicina dado su enorme potencial para:

1. la detección y prevención de enfermedades en sus primeras etapas de desarrollo;
2. el control del comportamiento de los fármacos sobre partes específicas del cuerpo humano;
3. propiedades de los implantes y suavizar su reacción en el cuerpo;
4. la minimización de las terapias invasivas.

Según las predicciones un informe de una prestigiosa entidad de prospectiva tecnológica (www.healthtech.org), los avances previstos a más corto plazo serán los agentes de contraste y protectores, siguiéndoles el desarrollo de biosensores ambientales, y algo más tarde se prevén los diagnósticos por biomarcadores, con algo más de complejidad técnica pero con un gran impacto en la clínica. A estos avances les seguirían los generadores de energía biológicos y los implantes inteligentes, llegando algo después la liberación selectiva de fármacos y la



medicina molecular in vivo, también con grandes repercusiones en el ámbito clínico.

Ejemplos de recientes progresos en el laboratorio son la mejora en la detección de la enfermedad de Alzheimer, las terapias regenerativas del tejido óseo, el desgaste de las células de un tumor, y la mejor visión de placas vasculares inestables.

La investigación y previsión actuales acerca de las implicaciones y aplicabilidad de las nanotecnologías son limitadas y no han sido exhaustivamente estudiadas. Existe por otra parte la

percepción pública de la tecnología como generadora de curas milagrosas y una labor altamente impredecible. Distintas organizaciones internacionales están generando una gran expectación pública. El resultado es que la publicidad parece dirigir la inversión pública y privada, mientras genera esperanzas excesivas, errando siempre en los plazos.

Concluimos que es necesario un análisis objetivo de las implicaciones clínicas y económicas de estas tecnologías emergentes en el futuro de los procesos sanitarios.