Nanomedicina aplicada al cáncer

“Puedes ser una víctima

o un superviviente del cáncer.

Es una forma de pensar”

(PELZER, Dave).

Contenido

1. INTRODUCCIÓN 1

2. EL CÁNCER 3

2.1. Causas 3

2.2. Tipos de cáncer 4

2.2.1. Según las células afectadas 4

2.2.2. Según el órgano afectado 5

2.3. Tratamientos 9

2.3.1. Cirugía 9

2.3.2. Radioterapia 9

2.3.3. Quimioterapia 10

3. NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGÍA 13

3.1. Nanomateriales 14

3.1.1. Liposomas 14

3.1.2. Nanotubos de carbono 15

3.1.3. Nanopartículas de oro (AuNPs) 15

3.1.4. Puntos cuánticos (PCs) 16

3.2. Introducción de nanotecnología en la sociedad 17

4. NANOCIENCIA APLICADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER 20

4.1. Nanodiagnóstico 20

4.2. Nanoterapia o liberación controlada de fármacos 22

4.3. Nanomedicina regenerativa 23

4.4. Estado del arte de la nanomedicina 24

5 PARTE PRÁCTICA 27

5.1 Introducción parte práctica 27

5.2 Nanoencapsulación de Coca-Cola 28

5.3 Creación de nanopartículas de magnetita 30

5.4 Fabricar un máster microfluídico 33

5.5 Síntesis de nanopartículas de oro 37

5.6. Conclusión parte práctica 40

6. CONCLUSIÓN 41

7. ANEXO 42

8. BIBLIOGRAFÍA 46

1. INTRODUCCIÓN

Siempre se ha encontrado muy interesante todo lo que está vinculado con la medicina del futuro y más si esta está relacionada con el ámbito nanocelular. Cuando se hizo elegir un tema para el *Treball de Recerca* se escogió la Nanomedicina sin dudar ni un segundo, y cuando se dijo que había que acotar un poco más el tema, se decidió centrarlo en el cáncer, tema que la autora ha vivido muy de cerca debido a un caso en el que finalmente se ha informado al paciente de que ya no se puede hacer nada, que actualmente no existe ningún tratamiento para poder curar la cantidad de tumores que esta persona tiene en el cuerpo. En ese momento se propuso intentar encontrar una solución para él.

En 2005, un equipo de investigadores de la Universidad de Michigan creó un tratamiento que utiliza nanopartículas para transportar el fármaco quimioterapéutico para atacar directamente el tumor. Pero no es un caso aislado, en una gran cantidad de centros de investigación en todo el mundo se está apostando por la nanomedicina. Hoy día, esta ciencia se encuentra en una continua evolución, con el objetivo de poder llegar a crear tratamientos personalizados basados en la genética de cada individuo.

Como hipótesis del trabajo se plantea que la nanomedicina podría llegar a reemplazar los actuales tratamientos del cáncer y para poder corroborar esta afirmación se tenía que conocer más a fondo esta enfermedad, por lo que el cuerpo del trabajo se centra en ella, explicando los distintos tipos de cáncer que hay y los actuales tratamientos que se utilizan, incidiendo en sus efectos secundarios y su eficiencia.

A continuación, se introducen la nanociencia y nanotecnología, los distintos materiales que se usan y cómo estas se han ido utilizando en la sociedad.

Para finalizar, se centra la atención en la aplicación de la nanociencia en cáncer, los procesos que se han de realizar para tratarlo y, por último, diversos descubrimientos que se han producido durante los últimos años para dar una idea de los avances de esta rama del conocimiento en la actualidad.

Al finalizar la búsqueda de toda esta información se pretende comparar la eficacia y efectos secundarios de los tratamientos actuales con las consecuencias de la nanomedicina para así poder confirmar o refutar la hipótesis.

Para realizar la parte práctica, se asistió durante una semana a diversos laboratorios de la Facultad de Biología de la UB y se realizaron los distintos experimentos con el fin de poder entender cómo funciona el ámbito nanomédico en los laboratorios y poder determinar si es viable la utilización de la nanomedicina en la actualidad. Para resolver este último concepto, se visitaron las instalaciones del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), donde se explicó el estado actual del proceso de exploración de la nanomedicina.

Ha habido alguna dificultad a la hora de realizar el trabajo, sobre todo en lo referente a la parte práctica. Al principio, se asistió a varias exposiciones del CosmoCaixa, con la intención de introducir información en el cuerpo, pero resultó que no tenía relación. Otra dificultad que se tuvo que superar fue la falta de conocimiento sobre reacciones químicas en el momento de redactar los experimentos de la parte práctica, de los cuales se recibió poca información, o ninguna. A esto se añade que, de las visitas al Vall d'Hebron y al Hospital Clínic que se realizaron, no se obtuvo suficiente información como para poder añadir a la parte práctica.

La mayoría de información se ha obtenido de la web oficial de la Asociación Española Contra el Cáncer, del Instituto del Cáncer y del libro *Què és el càncer i per què no hem de tenir-li por* de Salvador Macip (MACIP: 2012). Además, se ha utilizado el libro *Nanociencia y nanotecnología. La construcción de un nuevo mundo átomo por átomo (La Ciencia Para Todos)* de Noboru Takeuchi (TAKEUCHI: 2009) y de numerosos trabajos de final de carrera relacionados con el tema.

Se agradece la paciencia y ayuda que ha ofrecido la tutora del trabajo, a la hora de corregir y resolver dudas; a la profesora de química, por ayudar en la redacción de reacciones químicas en la parte práctica. Además, se agradece a Jordi Díaz y a todo su equipo la oportunidad de asistir a las jornadas para poder realizar los experimentos. Por último se dan las gracias a los miembros del departamento de investigación del Hospital Clínic y del Vall d'Hebron que organizaron la visita a sus instalaciones.

2. EL CÁNCER

El organismo se constituye de muchas células que están en continua división con el propósito de reemplazar las ya muertas o envejecidas y así asegurar su buen funcionamiento. El proceso se regula por varios mecanismos que controlan la división celular y, si encuentran algún error, se encargan de destruirla para evitar que transmita el fallo genético (PUENTE: 2015).

Cuando se produce el crecimiento descontrolado de las células es porque uno de estos mecanismos de control se ha alterado, y el resultado de esto es la formación de una masa dura, llamada tumor (Imagen 1 del anexo). Este puede ser maligno si invade y destruye los tejidos del organismo, o benigno si no altera las funciones de los diversos órganos. Los tumores malignos son denominados cánceres (Imagen 2 del anexo). En algunos casos, las células cancerosas se desprenden y se expanden por el resto del cuerpo creando nuevos tumores, proceso conocido con el nombre de metástasis (MACIP: 2012, 65).

2.1. Causas

Actualmente, los motivos por los que se genera un cáncer son muy diversos, lo que dificulta encontrar una cura.

Un 29% de los cánceres son debidos a agentes externos que actúan sobre el organismo, causando alteraciones en las células. Su naturaleza es variada, puede ser tanto un elemento físico como químico. Para que el cáncer se origine se han de producir de cuatro a seis mutaciones o alteraciones genéticas en la misma célula, por lo que los factores de riesgo han de estar en contacto con el organismo durante largos periodos de tiempo. El tabaco, el alcohol o la radiación ultravioleta del sol, entre otros, podrían provocar esta enfermedad.

El 5% se origina cuando la persona presenta una predisposición genética al desarrollo de ciertos cánceres. Esto ocurre porque se heredan genes ya alterados. El resultado es que la probabilidad de padecer cáncer aumenta y el tiempo necesario para su aparición es menor que cuando no existe esta predisposición (TIMÓN: 2017).

Hasta hace poco se creía que la principal causa de aparición de cáncer era por agentes externos y por herencia, pero un macroestudio coordinado por genetistas de la Universidad Johns Hopkins ha descubierto que el 66% de las mutaciones cancerosas provienen de errores al azar en el proceso de la mitosis, es decir, durante la replicación del ADN (SAMPEDRO: 2017).

2.2. Tipos de cáncer

Existen más de 100 tipos de cáncer. Se definen generalmente por el órgano en el que se encuentran y el tejido que destruyen. También pueden describirse según las células que contienen.

2.2.1. Según las células afectadas

Las principales categorías según el tipo específico de células son las siguientes (AECC: 2015, Tipos de cáncer):

- **Carcinoma**: es el cáncer más común, superando el 80% de la totalidad de los cánceres. Altera la capa que recubre los órganos, las células epiteliales.

- **Sarcoma**: es la denominación que recibe todo tumor maligno que se origina en los tejidos conectivos (que ocupan los espacios entre otros tejidos y entre órganos) que forman los músculos, los huesos, los cartílagos o el tejido graso.

- **Leucemia:** conocido popularmente como cáncer de sangre. Se origina en los tejidos que generan la sangre en la médula ósea. Estos no forman tumores sólidos, sino que crean un exceso de glóbulos blancos anormales que se acumulan en la sangre y desplazan a los glóbulos normales. La concentración baja de células no afectadas en sangre puede hacer que el transporte de oxígeno a los tejidos se vea dificultado, que el organismo no controle las hemorragias o que no combata las infecciones.

- **Linfoma:** es el cáncer que perjudica al sistema linfático. Este daña los glóbulos blancos encargados de combatir las enfermedades,

llamados linfocitos. Los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo, haciendo que el sistema inmunitario no actúe como tendría que hacerlo, es decir, no protege al organismo de infecciones y enfermedades externas.

2.2.2. Según el órgano afectado

Como se ha dicho anteriormente, la clasificación también puede ser según el órgano en el que se encuentra el tumor.
Los más importantes (para la comprensión correcta del trabajo) son los siguientes (Instituto Nacional del Cáncer: 2012, Tipos comunes de cáncer):

- **Cáncer de páncreas** (Imagen 3 del anexo)**:** El páncreas es un órgano perteneciente al aparato digestivo y participa de forma fundamental en los procesos digestivos. Se encuentra entre el estómago y la columna vertebral.

  En este órgano existen dos tipos distintos de células: las células pancreáticas exocrinas, que producen enzimas que se liberan hacia el intestino delgado, y las células del páncreas neuroendocrino, que generan varias hormonas como la insulina y el glucagón[1] (AECC: 2014, Tipos de cáncer por localización).

  La mayoría de los cánceres de páncreas se forman en las células exocrinas. Estos tumores, al no segregar hormonas, no causan síntomas inicialmente, cosa que hace más difícil su detección.

  Además, los tratamientos actuales para la mayoría de los pacientes de cáncer de páncreas no son eficientes.
  Este tipo de cáncer no es muy común entre la población, sin embargo, su mortalidad es elevada, del 5,57% (Imagen 4 del anexo). Según la oncóloga Teresa Maraculla, de la Sociedad

[1] Glucagón: "hormona secretada por el páncreas que transforma los glúcidos almacenados en el hígado en glucosa destinada a la sangre" (GONZÁLEZ: 2011)

Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia en Europa se estima en 78.000 casos al año y en 32.000 nuevos casos en Estados Unidos. Suele aparecer entre los 65 y 70 años, y generalmente se encuentra en la cabeza del páncreas.

Las causas de su aparición se desconocen actualmente, pero se cree que es un factor genético, es decir, hereditario, de sexo (hay un 30% más de posibilidades de que lo sufra el sexo masculino), de edad, de raza (la raza negra tiene más probabilidades de sufrirlo) o debido al consumo de tabaco, entre otras cosas (CuidatePlus: 2015, Cáncer de páncreas).

- **Cáncer de pulmón** (Imagen 5 del anexo)**:** Los pulmones son el órgano encargado de realizar la función respiratoria, distribuyendo oxígeno y expulsando dióxido de carbono del organismo a través de las vías respiratorias.

  Se distinguen dos tipos de cáncer de pulmón dependiendo del aspecto de las células en el microscopio: el de células pequeñas y el de células no pequeñas, que es mucho más frecuente.

  Los principales motivos de la aparición de esta enfermedad son el hábito de fumar, la inhalación de aire contaminado y la predisposición genética (CuidatePlus: 2015, Cáncer de pulmón).

  A pesar de que su mortalidad ha disminuido un 30 % respecto a años anteriores, continúa siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres, el 20,55% (Instituto Nacional del Cáncer: 2013, Los índices de mortalidad por cáncer de pulmón siguen bajando y contribuyen a reducción de índices generales de muertes por cáncer; Informe Anual a la Nación tiene una sección especial de los efectos de otras enfermedades en la supervivencia de pacientes), (Imagen 4 del anexo).

- **Cáncer de mama** (Imagen 6 del anexo)**:** La mama está constituida por múltiples lóbulos y lobulillos donde se produce la

leche. Los lóbulos y lobulillos están unidos por una serie de tubos denominados conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón.

Desde el nacimiento hasta la edad adulta, las mamas sufren más cambios que ningún otro órgano. Bajo el influjo de las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona), las mamas crecen durante la pubertad y se ven influenciadas en la edad reproductiva por los ciclos menstruales, hecho que provoca que se tenga una mayor probabilidad de tener cáncer, ya que las células se encuentran en un cambio continuo.

El tipo más común de cáncer de mama empieza en las células de los conductos galactóforos. Consiste en una alteración de las células en el revestimiento de estos.

El cáncer de mama puede aparecer tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) más del 99% de los diagnósticos ocurre en mujeres (CuidatePlus: 2015, Cáncer de mama).

Debido a las continuas investigaciones en este campo, la mortalidad ha descendido un 16% respecto a años anteriores y, actualmente la supervivencia en España la mortalidad era del 5,91% (Imagen 4 del anexo).

- **Cáncer de próstata** (Imagen 7 del anexo)**:** La próstata es la glándula encargada de producir el semen. Se encuentra únicamente en el sexo masculino. Es del tamaño de una nuez y se encuentra debajo de la vejiga de la orina, rodeando a la uretra (conducto que transporta la orina desde la vejiga al exterior).

  A diferencia de otros tipos de cáncer, el de próstata se caracteriza por desarrollarse de forma muy lenta. Aunque todavía se desconoce la causa que lo provoca, es extremadamente frecuente. Casi todos los cánceres de próstata son carcinomas. A menudo no presenta síntomas tempranos, pero con el tiempo puede provocar

que los hombres orinen con más frecuencia o tengan un flujo débil de orina.

Según los datos facilitados por la Sociedad Española de Oncología Médica en junio de 2015, alrededor de 29.000 hombres padecen esta enfermedad cada año, lo que la convierte en la forma más común de cáncer masculino. El 50% de los hombres mayores de 70 años y prácticamente en todos los mayores de 90 padecen cáncer de próstata, aunque gran parte de ellos no llegan a ser conscientes de la enfermedad ante la falta de síntomas reconocibles, y son únicamente detectados postmortem (CuidatePlus: 2015, Cáncer de próstata).

En 2012 ocupaba el 5,33% de mortalidad debida a cáncer. (Imagen 4 del anexo).

- **Cáncer de ovario** (Imagen 8 del anexo)**:** Los ovarios son los órganos femeninos donde se producen los óvulos y las hormonas sexuales. Tienen el tamaño de una avellana y están situados en la pelvis de la mujer. Tienen un recubrimiento formado por células epiteliales. De la transformación maligna de estas células surgen la mayoría de los cánceres de ovario.

  Este tipo de tumor se desarrolla sobre todo en las mujeres de entre 50 y 70 años. Es uno de los tipos de cáncer más frecuente del aparato reproductor femenino y es el que causa más muertes.
  Hasta la fecha, se desconoce cómo y por qué aparece el cáncer de ovario. Sin embargo, se conocen diversos factores hormonales y reproductivos que pueden favorecer su aparición como, por ejemplo, la infertilidad.

  Es una enfermedad que suele producir pocos síntomas, pudiendo alcanzar una fase avanzada antes de causarlos (American Cancer Society: 2014, ¿Qué es el cáncer de ovario?).

2.3.Tratamientos

Para poder tratar esta enfermedad existen diversos métodos a elegir, en función de la fase en la que se encuentre el tumor. Los principales tipos de tratamiento son:

2.3.1. Cirugía

Este proceso consiste en extirpar el cáncer, junto con cualquier tejido que pueda estar afectado, directamente del cuerpo. Se utiliza cuando se conoce el lugar exacto del organismo donde se encuentra el tumor. Este tratamiento ofrece la mayor probabilidad de cura para muchos tipos de cáncer, especialmente para aquellos que aún no se han extendido (Instituto Nacional del Cáncer: 2015, Tipos de tratamiento: Cirugía).

Como cualquier tipo de procedimiento médico conlleva diferentes tipos de riesgos y efectos secundarios. Algunos de los más importantes serian el dolor, la pérdida de apetito que implica la fatiga, una posible infección en el lugar de la incisión, daños en los tejidos y/u órganos cercanos, sangrado, que es parte de cualquier cirugía y puede ocurrir ya sea dentro o fuera del cuerpo, y posible entumecimiento de zonas cercanas al área de la cirugía, entre otros (American Cancer Society: 2016, Riesgos de la cirugía del cáncer).

2.3.2. Radioterapia

Este tratamiento utiliza altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. La radiación las destruye o las daña impidiendo así su crecimiento. Se utiliza generalmente para tratar cánceres localizados, es decir se aplica sobre la zona afectada por la enfermedad para evitar al máximo los daños que el método pueda causar.

La radiación se aplica de dos maneras (Instituto Nacional del Cáncer: 2017, Tipos de tratamiento: Radioterapia):

- Mediante la radiación externa (Imagen 9 del anexo): consiste en recibir emisión de rayos de alta energía que se dirigen desde una máquina externa. Este proceso no causa dolor. Por lo general, se lleva a cabo de manera ambulatoria y las sesiones de tratamiento no necesitan mucho tiempo.

- Por medio de implantes radiactivos: la radiación se administra a través de pequeños contenedores de radiación (capsulas para controlar la exposición externa de la radiación) que se colocan dentro o cerca del tumor. A través de los implantes, el paciente puede recibir una mayor dosis total de radiación en un área más pequeña y en un periodo de tiempo más breve que con la radiación externa.

En cuanto a efectos secundarios, además de tener algunos generales, como el cansancio y problemas cutáneos, es decir sequedad, picazón o descamación de la piel, los riesgos se clasifican en función de la ubicación de la radiación aplicada. Existen muchos posibles efectos, pero se han destacado los dos más importantes de cada área (American Society of Clinical Oncology: 2016, efectos secundarios de la radioterapia). Cuando el tratamiento se aplica a la zona de la cabeza y el cuello, es posible la aparición de náuseas y dificultad al tragar. Si se desciende al tórax, se manifiesta la falta de aire y varios problemas de tos, además de fiebre y llenado del tórax, conocido como neumonitis por radiación. Si la radioterapia se realiza en el estómago y abdomen existe el riesgo de padecer náuseas y vómitos además de diarrea. Por último, se destaca la zona de la pelvis, donde los efectos secundarios son la incontinencia y el sangrado rectal.

2.3.3. Quimioterapia

Este método utiliza fármacos para desintegrar células cancerosas. Por lo general la medicación se inyecta a través de una vena o se administra oralmente, es decir, no se trata de un tratamiento localizado ya que se

propaga por todo el cuerpo. En la mayoría de los casos se emplea más de un medicamento a la vez. Este método puede tratar el cáncer que se ha propagado, ya que el fármaco viaja por todo el torrente sanguíneo. La quimioterapia se administra en ciclos, cada uno de ellos seguido por un periodo de recuperación, dando tiempo a que las células normales del cuerpo se recuperen ya que, como se ha dicho anteriormente, mediante este método no se distinguen las zonas afectadas por la enfermedad y actúa tanto en células no afectadas como en cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer: 2015, Tipos de tratamiento: Quimioterapia).

Este sistema también presenta efectos secundarios que incluyen la fatiga, el dolor, la caída del pelo, la anemia, es decir la falta de glóbulos rojos, aparición de náuseas y vómitos, así como también estreñimiento y/o diarrea, e incluso problemas en los músculos y nervios como el entumecimiento, el hormigueo y el dolor. También es posible la pérdida del apetito provocando la pérdida de peso, de masa y fuerza muscular y desnutrición (American Society of Clinical Oncology: 2016, Efectos secundarios de la quimioterapia).

Algunas personas con cáncer solo realizan un tipo de tratamiento. Sin embargo, la mayoría reciben una combinación de ellos.

A parte de los nombrados, existen otros que se basan en terapias biológicas, a veces llamadas inmunoterapias, que utilizan fármacos hechos con sustancias producidas por el cuerpo para reparar, estimular y mejorar la respuesta del sistema inmunológico para luchar contra el cáncer, y en terapias dirigidas, que consisten en medicamentos que atacan cambios genéticos determinados para reducir el crecimiento de las células malignas (Instituto Nacional del Cáncer: 2017, Terapias dirigidas contra el cáncer), (Instituto Nacional del Cáncer: 2013, Terapias biológicas para el cáncer).

Aunque son menores, también existen efectos secundarios en la inmunoterapia como pueden ser dolor, hinchazón e irritación, síntomas parecidos a los de la gripe (fiebre, escalofríos, debilidad…), aumento de peso por retención de líquidos o

diarrea, entre otros (Instituto Nacional del Cáncer: 2017, La inmunoterapia puede causar efectos secundarios).

Es probable que una persona que sufre esta enfermedad se entere de otros métodos que supuestamente sirvan para tratar o aliviar sus síntomas que pueden consistir en vitaminas, hierbas y dietas especiales, o métodos como la acupuntura o el masaje, entre muchos otros. A estos se les denomina métodos complementarios, si se usan junto con la atención médica habitual, o tratamientos alternativos, sustituyen el método médico convencional. A pesar de que se pueda notar cierta mejoría en el estado del paciente, actualmente no está demostrada su eficacia para tratar el cáncer (Instituto nacional del cáncer: 2017, Terapias dirigidas contra el cáncer).

3. NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGÍA

El 29 de diciembre de 1959 Richard Feynman (Nobel de física en 1965) dio en la Universidad de Caltech una conferencia titulada “There’s Plenty of Room at the Bottom”. Este discurso es reconocido como el principal impulsor del campo de la nanotecnología ya que Feynmar fue el primero en hablar sobre nanociencia y todas las posibilidades que esta ofrece en el ámbito científico. Con el título del discurso (“Hay suficiente espacio en el fondo”) no se refería al fondo del salón donde se realizaba la conferencia, sino a los límites de las investigaciones científicas y lo evidenció diciendo: “De lo que quiero hablar es del problema de manipular y controlar cosas en la escala de lo pequeño” (TAKEUCHI: 2012).

En su discurso Feynman concluyó que ninguna ley física evitaría que se pudiesen hacer cosas como miniaturizar las investigaciones a escala nanométrica. Predijo que se trataría de un campo que tendría una gran cantidad de aplicaciones tecnológicas (GRAVEDAD CERO: 2009).

En 1974 el científico japonés Norio Taniguachi utilizó por primera vez el término nanotecnología: “La nanotecnología consiste principalmente en el procesado, separación, consolidación y deformación de materiales átomo por átomo, molécula por molécula" (BUFFAGNI: 2016).

En 1981, el físico alemán GerdBinning (Nobel de Física en 1985) y el físico suizo Heinrich Rorher (Nobel de Física en 1986) crean el microscopio de efecto túnel, capaz de observar átomos. Este descubrimiento, junto con el descubrimiento del microscopio de fuerza atómica, permite escanear la muestra en función de su posición y muestra medidas del orden de nanómetros (nm) además de detectar fuerzas de nanonewtons (nN), permitieron manipular por primera vez los átomos de forma voluntaria (TAKEUCHI: 2012).

En 1986 Eric Drexler público su libro *Motores de la Creación: la próxima Era de la Nanotecnología,* donde promovió la importancia tecnológica que los fenómenos y dispositivos en la nano-escala podrían tener (DREXLER: 2013).

En la década de 1990 se acabó de consolidar la nanotecnología con el descubrimiento de los nanotubos de carbono gracias al físico japonés Sumio Iijima, uno de los principales componentes que utiliza esta ciencia.

Hoy en día la nanociencia se puede definir como la parte de la ciencia que se encarga de estudiar y manipular los fenómenos y materiales a escala nanométrica, es decir del orden de 10^{-9} metros. Cuando se centra en el diseño y manipulación de la materia a nivel nanométrico, se habla de nanotecnología (BRIONES et al.: 2009).

3.1. Nanomateriales

Se considera que los nanomateriales son todos aquellos elementos que al menos en una de sus dimensiones son inferiores a 100 nm. Los principales nanomateriales utilizados en el organismo humano son los siguientes:

3.1.1. Liposomas (Imagen 10 del anexo)

Se forman espontáneamente cuando se dispersan fosfolípidos en un medio acuoso. Tienen un carácter anfipático, es decir, una parte de la molécula, el fosfato, es hidrofílico, por lo tanto, siente atracción por el agua, mientras que el otro extremo, el ácido graso, es hidrofóbico y siente repulsión por el agua. Estos se unen de manera que el fosfato queda en contacto con el medio acuoso y el ácido graso queda en el interior de la esfera formando así un núcleo acuoso que permite transportar medicamentos, rodeado por una doble membrana fosfolipídica que protege la materia transportada de los agentes externos que puedan degradarla y que así actúe solo en la zona deseada, es decir, se utilizan en el transporte de fármacos y en la liberación controlada de estos. (VILLAFUERTE: 2017).

3.1.2. Nanotubos de carbono

Son nanoestructuras formadas exclusivamente por átomos de carbono. Un nanotubo es una lámina de grafeno[2] que se enrolla formando un tubo de un nanómetro de diámetro y con una longitud de varios centímetros (Imagen 11 del anexo). Los nanotubos de carbono son los más utilizados en el campo nanocientífico debido a sus propiedades mecánicas y eléctricas. (LUNA: 2012) "Tiene mucha elasticidad, baja toxicidad y fotoluminiscencia, además de un comportamiento que puede ser tanto semiconductor[3], como superconductor[4]" (PULIDO: 2008).

Los nanotubos de carbono son repelidos por los campos magnéticos (PÉREZ:2013). Asimismo, la solubilidad de los nanotubos en medios acuosos favorece su biocompatibilidad con el cuerpo humano, el 70% del cual es agua. (OROPESA et al.: 2012).

Se utilizan como biosensores, es decir para detectar enfermedades, y como transportadores de medicamentos. (LARIZA: 2012)

3.1.3. Nanopartículas de oro (AuNPs)

Cuando se trabaja con partículas de oro a escala nanométrica, sus propiedades físicas, químicas y biológicas son excelentes (Imagen 12 del anexo). Las nanopartículas de oro presentan un gran potencial como agentes fototérmicos (cuando las partículas son activadas en presencia de luz láser, desprenden calor) así como para la elaboración

---

[2] El grafeno es una sustancia formada por átomos de carbono unidos entre sí mediante enlaces covalentes. Es considerado uno de los materiales del futuro debido a sus propiedades: "presenta una gran flexibilidad, transparencia y ligereza además de poseer una resistencia similar a la del diamante, ser extremadamente delgado, impermeable y un gran conductor térmico y eléctrico." (BERENGUERAS: 2016)

[3] Semiconductor: se comporta como aislante a bajas temperaturas (LAPLACE: 2009).

[4] Superconductor: conduce la corriente eléctrica sin resistencia y sin la perdida de esta (LAPLACE: 2009)

de nanoestructuras útiles para el transporte y la liberación selectiva de fármacos y macromoléculas terapéuticas, ya que esta característica es desencadenada por un estímulo biológico interno o externo. Por estos motivos las nanopartículas son utilizadas en diversos tratamientos médicos, ya que, debido a su tamaño, pueden atravesar los tejidos del organismo sin ser detectadas por los glóbulos blancos, encargados de combatir sustancias desconocidas para el cuerpo, y transportan el fármaco sin que interaccione con el exterior. A la membrana de las nanopartículas se añaden anticuerpos característicos de la enfermedad que se quiere tratar y estos conducen la partícula por los vasos sanguíneos (Imagen 13 del anexo). Una vez llegan al lugar deseado se adhieren a las células afectadas y, mediante una fuente de calor, liberan las moléculas terapéuticas.

Además, las nanopartículas de oro presentan una baja toxicidad (MATEO et al.: 2013).

3.1.4. Puntos cuánticos (PCs)

Son materiales semiconductores, constituidos por cientos o miles de átomos pertenecientes a los grupos II-VI, IIIV, o IV-VI, ordenados en una estructura cristalina de forma, habitualmente, esférica. Su característica esencial es que los electrones que lo constituyen están obligados a mantenerse aislados en las tres dimensiones (confinamiento cuántico, propiedad que les da nombre), lo que genera unas propiedades electrónicas y ópticas muy particulares. Una de sus principales características es que es capaz de absorber todos los colores del espectro electromagnético de la luz solar y al ser iluminados por una lampara, emitir diversos colores en función de la longitud de onda de esta y del tamaño de los puntos cuánticos (Imagen 14 del anexo), (SÁNCHEZ: 2014).

Los puntos cuánticos se utilizan, principalmente, en imagen biomédica. Su tamaño y su luminiscencia permiten que se puedan introducir en el organismo y se les pueda hacer un seguimiento. Al igual que con las nanopartículas de oro, se adhieren a las células

deseadas y permiten localizar la enfermedad que se quiere detectar (MARTÍN: 2012).

3.2. Introducción de nanotecnología en la sociedad

Desde siempre la raza humana ha intentado comprender el complejo funcionamiento de la naturaleza y aplicarlo a sus propios problemas. Hay muchas limitaciones tecnológicas que tienen solución en el ecosistema. La forma en que una estructura natural las resuelve puede copiarse utilizando nanotecnología.

Sólo hace aproximadamente 20 años que se han empezado a utilizar propiedades de los materiales nanométricos para diversos motivos. Según el Dr. Andrew Parker, zoólogo e investigador:

> "Hemos detectado por primera vez en la historia que nosotros podemos, con la ingeniería convencional, no sólo reproducir las estructuras iridiscentes que se encuentran en la naturaleza, sino también podemos cultivar células para que lo hagan ellas para nosotros. Así que, en lugar de elaborar complicadas y costosas técnicas de ingeniería, podemos dejar que la naturaleza nos haga la parte más dura del trabajo. "(MARROQUÍN: 2013)

Por ejemplo, después de estudiar detalladamente cómo los tiburones, nadando en los océanos durante millones de años, no tienen ningún problema con la acumulación de algas y bacterias en su piel y en cambio, los submarinos, buques y otras infraestructuras sumergidas artificiales sufren de esto a no ser que se les aplique una película de una substancia química tóxica, se ha descubierto que la piel de los tiburones está formada por un patrón a escala nanométrica que no permite que organismos como algas o bacterias se adhieran a su piel rugosa. Para evitar problemas medioambientales por culpa de la película tóxica se han empezado a incorporar estos patrones en aparatos humanos (ARNDT: 2013). Usado ya por los barcos de la U.S. Navy, la compañía alemana Lufthansa está experimentando con un recubrimiento para sus aviones (CRIADO: 2013).

Algo parecido pasa con algunas hojas de plantas. Su superficie está formada por patrones a escala nanométrica. Además de tener una superficie rugosa, contiene unos nanofilamentos de cera que no permiten que la gota de agua se adhiera a la hoja y se deslice perfectamente. Sin embargo, partículas pequeñas

de suciedad quedan pegadas a la hoja, pero la superficie de contacto será muy pequeña. Debido a eso, cuando una gota de agua entre en contacto con la partícula, esta se enganchará porque tiene más superficie de contacto con la gota de agua que con la propia hoja, generando la auto limpieza de la planta (FERNÁNDEZ: 2013). Este concepto ya ha sido aplicado en teléfonos impermeables, parabrisas o en la protección de la madera, entre otros (ARNDT: 2013).

Los espectaculares colores de las alas de las mariposas no son por la pigmentación de estas sino de nanoestructuras distribuidas sobre una membrana invisible, creando un efecto de polarización que solo permite percibir la luz de una longitud de onda (color) determinada. La creación de colores de las mariposas ha inspirado unos nuevos métodos para evitar la falsificación de billetes y documentos de identidad (ARNDT: 2013).

Otra posible aplicación nanotecnológica basada en la naturaleza es la reparación de vasos sanguíneos por almohadillas adhesivas a partir del agarre que utilizan los geckos, entre otros reptiles, para escalar verticalmente. En la base de sus dedos tienen unas nanoestructuras formadas por miles de pelos microscopios que le permiten adherirse a las superficies mediante fuerzas de Van der Waals [5]: "Confirmamos que es la geometría, no la química superficial, lo que permite a un gecko aguantar todo su cuerpo con un solo dedo" (CUSÓ: 2017).

A parte de los ejemplos explicados anteriormente ha habido centenares de descubrimientos nanotecnológicos basados en la naturaleza como los nuevos sistemas de parches para operaciones ideados a partir de la cabeza del gusano P*omphorhynchus laevis;* la reparación de tejidos humanos a partir de una proteína, la resilina, sacada de las pulgas o de las alas de las libélulas; el nuevo cemento orgánico basado en el nácar de moluscos o el que es actualmente el material metálico más ligero, formado el 99,9% de aire pero siendo súper resistente e ideado a partir de las estructuras de los dientes de león, entre otros.

[5] Fuerzas de Van der Waals: Fuerzas de atracción débiles entre moléculas eléctricamente neutras (GONZÁLEZ: 2010).

Los métodos en que ciertos escarabajos recogen las gotas de rocío también han sido imitados para crear un parche que podrá ser usado en zonas donde el agua es escasa. La creación de estructuras mecánicas para crear prótesis a partir de los sistemas por los que salta un saltamontes, los cuales no poseen músculos y la creación de suturas quirúrgicas a partir de las púas de un puercoespín son también técnicas que se prevén que la nanotecnología conseguirá en un futuro (CRIADO: 2013).

En el ámbito de este trabajo, el uso de la nanotecnología aplicada a la medicina se inició porque para enfermedades que causan un gran número de muertes como podrían ser el cáncer, el Alzheimer o el Parkinson no existen tratamientos definitivos y se necesitan nuevos métodos de diagnóstico más rápidos, eficaces y específicos y que permitan reducir los costes implicados. Actualmente la nanomedicina promete tener todas estas características, por lo cual es necesario invertir en ella (BASTERRA: 2016). El punto 4 se dedicará en exclusiva a la nanomedicina aplicada al tratamiento del cáncer, tema central de este trabajo.

4. NANOCIENCIA APLICADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Cuando la nanotecnología se aplica a la salud surge la nanomedicina. Es decir, la nanomedicina es la rama de la nanotecnología que permite curar enfermedades desde dentro del cuerpo a nivel celular y molecular, aplicando técnicas que permitan el diseño de fármacos. "El objetivo de la nanomedicina es el diagnóstico, la terapia y la prevención de enfermedades [que se encuentran] poco avanzadas [dirigiendo los tratamientos al tejido enfermo, evitando dañar las células sanas y reducir los efectos secundarios]. Así como el desarrollo de una medicina más personalizada [a cada individuo]" (TEJADA et al.: 2015).

La nanomedicina puede dividirse en tres áreas: nanodiagnóstico, que consiste en detectar una enfermedad o mal funcionamiento celular a partir de nanodispositivos, en este caso, la localización del cáncer; la nanoterapia, es decir, la liberación controlada de fármacos y la nanomedicina regenerativa, la regeneración de los tejidos y órganos dañados a partir de la terapia génica (LECHUGA: 2011).

4.1.Nanodiagnóstico

Como se ha dicho anteriormente, el nanodiagnóstico consiste en la detección de enfermedades desde sus inicios. En la última década se ha descubierto que la membrana celular puede ser utilizada como un indicador de la enfermedad, ya que ésta es responsable de una gran cantidad de funciones de regulación celular y de procesos metabólicos donde se pueden manifestar algunas de las alteraciones del cáncer. Una detección temprana permite una rápida capacidad de respuesta y aplicación del tratamiento adecuado facilitando su curación. La localización del cáncer se hace mediante nanodispositivos, generalmente nanopartículas (LECHUGA el al.: 2006).

Los sistemas de nanodiagnóstico se pueden emplear in vitro o in vivo. El nanodiagnóstico in vivo requiere que los dispositivos puedan entrar en el cuerpo humano para determinar la presencia de células cancerígenas. Para eso el material ha de ser biocompatible con el organismo humano y tener un detallado diseño para ser eficaz y reducir los efectos secundarios. Por otra parte, el nanodiagnóstico in vitro brinda una mayor tolerancia de diseño ya

que los nanodispositivos no han de ser biocompatibles y son capaces de detectar con gran rapidez y precisión la presencia de defectos en el ADN a partir de muestras de fluidos corporales o de tejidos muy reducidas (ECHEVARRÍA-CASTILLO: 2012).

Actualmente hay dos principales áreas de trabajo dentro del nanodiagnóstico: los nanosistemas de imagen y los nanobiosensores, aunque se prevé para un futuro la utilización de laboratorios en un chip (Lab-on-a-chip):

- **Nanosistemas de imagen**: Se utilizan nanopartículas metálicas, magnéticas o semiconductoras para marcar el área identificada, es decir actúan como marcadores biológicos permitiendo así aumentar la precisión y dar un mayor contraste en las técnicas de creación de imagen. Los puntos cuánticos, explicados en el apartado 3.1.4, han sido uno de los primeros nanosistemas que se han utilizado para realizar este marcaje e identificación de las zonas dañadas con tumores. Como tienen características de fluorescencia, emiten distintas longitudes de onda, en función de su tamaño, por lo que son muy efectivos como marcadores biológicos. Además, con un único haz de luz se pueden excitar puntos cuánticos de diferentes tamaños, por lo tanto, de distintos colores, dejando así realizar diversos marcajes en un mismo momento (Imagen 15 del anexo).

  Propiedades muy parecidas tienen las nanopartículas metálicas, como el oro, y magnéticas, como el hierro, donde su carácter magnético podría facilitar su transporte a través del organismo mediante la ayuda de un campo magnético externo (ESCAMILLA et al.: 2011).

  Para poder detectar la enfermedad deseada, en este caso cáncer, las nanopartículas llevan en su superficie anticuerpos frente a la proteína de la célula que se quiere localizar y, para evitar que el nanodispositivo sea captado por las células del sistema inmune, se recubren de sustancias presentes en el organismo (LUQUE: 2015). Al llegar a la célula deseada, las nanopartículas se adhieren a su membrana creando mapas tridimensionales de los tejidos y permitiendo detectar las zonas en las que se han acumulado.

- **Nanobiosensore**s: Dispositivos que no necesitan marcadores fluorescentes o radiactivos que pueden identificar con mucha precisión principios biológicos y químicos al momento. Están formados por un sensor que determina la reacción metabólica de una célula o molécula y lo traduce en información y por un receptor biológico que detecta una sustancia en concreto (Imagen 16 del anexo). Al encontrarse unidas estas dos estructuras, los biosensores son mucho más sensibles y selectivos. Los nanobiosensores pueden realizar el análisis de la sustancia a determinar de forma directa y a tiempo real además de hacerlo de manera muy precisa y detallada. Esto permite que dichas estructuras analicen cualitativa y cuantitativamente diversas reacciones del organismo además de poder estudiar el comportamiento del cuerpo humano. El tener un tamaño de escala nanométrica posibilita su introducción en el cuerpo humano ofreciendo datos más reales de la salud del paciente y que la cantidad de muestra necesaria sea muy pequeña (ECHEVARRÍA-CASTILLO: 2012).

- **Sistemas "laboratorio-en-un-chip"**: Son plataformas a escala nanométrica que incorporan nanobiosistemas o nanocanales, entre otros, donde tienen lugar complicadas reacciones químicas y bioquímicas. Estos dispositivos presentan las ventajas de un análisis rápido ya que la muestra es muy reducida, son muy autónomos, pueden realizar los análisis sin la participación de un humano, y además son portátiles y desechables (Imagen 17 del anexo). Se cree que en el futuro un simple nanosistema con nanosensores podría, a partir de muestras de sangre, realizar un diagnóstico a través del reconocimiento de la actividad molecular permitiendo así poder hacer dichos análisis de manera ambulatoria (LECHUGA: 2011). En la parte práctica se ha elaborado un Lab-on-a-chip

4.2.Nanoterapia o liberación controlada de fármacos

Se basa en la utilización de nanopartículas que pueden utilizarse como agentes terapéuticos.

En el interior de la nanopartícula se encuentra el fármaco que actuará solo en las células enfermas, las células diana, permitiendo reducir la dosis. Para eso

es esencial la previa encapsulación y desactivación del fármaco para que no actúe durante su trayecto por el cuerpo. Una vez la nanopartícula llegue a su destino gracias a la acción de antígenos y anticuerpos, que dirigen la nanopartícula al tejido deseado, se puede inducir su liberación, a una velocidad apropiada para que sea efectivo, como respuesta a cierto estímulo. (TEJADA et al.: 2015).

La activación del fármaco es debida a la vibración de las nanopartículas mediante la aplicación de un campo magnético de baja intensidad o por irradiación con luz infrarroja que hace posible que la nanopartícula se desintegre dejando activo el fármaco. El calentamiento producido provoca la destrucción de la nanopartícula por hipertermia, sin afectar a las células sanas que las rodean. También se puede dar el caso de que el contacto directo con la célula tumoral permita que la nanopartícula entre en dicha célula por endocitosis[6] y que en el interior de un lisosoma[7] se produzca la destrucción de la membrana de la nanopartícula.

La utilización de esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los efectos secundarios de los actuales tratamientos de quimioterapia o radioterapia (LECHUGA: 2011).

4.3.Nanomedicina regenerativa

Se encarga de la reconstrucción de órganos y tejidos dañados a partir de la terapia génica[8], de la terapia celular[9] y de la ingeniería de tejidos para estimular los mecanismos que tiene un cuerpo humano para reparar los errores de su organismo y regenerarse. (LECHUGA:2011) Para poder realizar este proceso es indispensable crear moldes nanométricos compatibles con el organismo humano, que sean porosos para permitir la circulación de líquidos, y dotarlos de características que puedan favorecer el crecimiento de tejido en una zona en concreto mediante la colonización por células madre adultas del paciente y una serie de moléculas que inicien la regeneración (Imagen 18 i 19

[6] Endocitosis: proceso por el cual la célula absorbe partículas a través de su membrana (Imagen 20).
[7] Lisosoma: orgánulo celular que consiste en vesículas llenas de jugos digestivos.
[8] Terapia génica: consiste en manipular la información celular para corregir un defecto.
[9]Terapia celular: uso de células embrionarias para la regeneración de órganos.

del anexo). Dichos moldes se implantan en el paciente y, cuando el tejido esté parcialmente regenerado, se reemplazan por tejido normal, con nervios y vasos sanguíneos (TEJADA et al.: 2015).

Se prevé que en un futuro se podrán desarrollar nanoestructuras capaces de detectar y reparar errores en el cuerpo humano sin tener que ser supervisadas. Actualmente se pretende crear nanoestructuras para sustituir la hemoglobina (proteína transportadora de oxigeno por los vasos sanguíneos), *los respirocitos* (LECHUGA: 2011).

4.4.Estado del arte de la nanomedicina

En este punto se tratarán los últimos avances conocidos en este campo. Se han hecho grandes descubrimientos en cuanto a la curación del cáncer, pero hoy en día aún se está en fase de experimentación. En el Institut de Recerca Vall d'Hebron, por ejemplo, se continúan desarrollando diversas terapias nanomédicas que aún no están en el mercado y que se siguen probando en animales para evitar que sean perjudiciales para los humanos. Aunque se conozca la no toxicidad de una sustancia, se ha de estudiar de nuevo su biocompatibilidad a escala nanométrica ya que sus propiedades varían. Se cree que en un futuro no muy lejano será posible detectar y curar la mayoría de los casos de cáncer y no se ve muy lejana su participación dentro de los tratamientos realizados en centros médicos (D'ANDREA: 2016).

Después de realizar diversos estudios sobre la detección y el tratamiento del cáncer en animales se ha descubierto un método para poder capturar células tumorales presentes en la circulación sanguínea de ratones a partir de fuerzas magnéticas externas. Las nanopartículas a las que se les añadió un anticuerpo especifico que reconociera las células cancerosas para llegar al tumor fueron detectadas por un imán después de haber podido crear un mapa de su localización. Para mejorar su sensibilidad de localización las nanopartículas fueron recubiertas por oro y hierro (MARQUEZ: 2012).

Además, según describe la revista Clinical Cancer Research, se ha desarrollado una nanopartícula de 40 nm de diámetro cargada con óxido de

hierro y Photofrin, un agente fotosensible que se utiliza para tratar cáncer de esófago, entre otros (NÀVY: 2007). La particularidad de esta nanopartícula es que el hierro es fácilmente asimilado por el cuerpo humano además de que es magnético, hecho que permite transportar la nanopartícula mediante un imán y que se pueda utilizar como generadoras de calor al aplicarse un campo magnético exterior. Se trata de un método de transporte y liberación controlada de fármacos (LUNA: 2011, Nanopartículas de óxido de hierro contra el cáncer).

Para el diagnóstico de cáncer de próstata se ha desarrollado un instrumento basado en microfluidos, desarrollado por la compañía Claros Diagnostics, que lo detecta a partir de una gota de sangre y determina la existencia de antígenos del cáncer de próstata en aproximadamente quince minutos. El artilugio consiste en diversas capsulas desechables unidas a un lector que ofrece resultados cuantitativos. (MARQUEZ: 2012).

Otros informes concluyen que "a partir de nanopartículas de óxido de hierro se ha podido obtener acceso a los ganglios linfáticos por los medios de transporte intersticial de líquido linfático para revelar metástasis en los ganglios pequeños y que no eran detectables de otro modo" (MARQUEZ: 2012).

Pero los descubrimientos nanomédicos no son exclusivos para el tratamiento del cáncer, hoy en día existen distintos fármacos para curar enfermedades pulmonares, pero el tamaño de estos productos es demasiado grande, echo que provoca que no alcancen el pulmón. la universidad de Harvard y la de Malaya se han unido para crear una solución de tamaño nanométrico, es decir nanofármacos. Como presentaba Zakri Abdu, asesor científico del Primer Ministro de Malasia, "la nanotecnología está logrando un impacto significativo en el cuidado de la salud no solo mediante la mejora del diagnóstico y seguimiento de las enfermedades, sino también al posibilitar nuevos enfoques en medicina regenerativa y administración de fármacos" (OTERO: 2016).

Paralelamente un equipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas ha desarrollado un chip que puede detectar el VIH en la primera semana después de la infección. El biosensor es capaz de detectar el antígeno propio del VIH en un tiempo de entre 45 minutos y una hora. El biosensor combina nanopartículas de silicio con nanopartículas de oro y anticuerpos de la proteína característica del VIH. Una vez se ha detectado, ya se pueden aplicar tratamientos para evitar que el virus se reproduzca y reducir sus efectos, ya que actualmente no existe ninguna cura (OLIVEIRA: 2017).

En el campo de material médico también se están haciendo avances. El químico orgánico holandés Ben Feringan recibió un Premio Nobel de Química en 2016 por crear las, actualmente, máquinas más pequeñas del mundo. Se están intentando crear músculos artificiales e interruptores en los medicamentos para encenderlos y apagarlos cuando interesen mediante luz, entre otros. Convencido de la posible aplicación de nanométodos, Feringan dijo “mi predicción es que en 30 o 40 años un médico podrá inyectarte un diminuto nanosubmarino en la sangre que podrá ir a buscar una célula tumoral, o reparar algo, o transportar un medicamento. Yo he hecho la loca afirmación de que quizás en 50 años podremos inyectar un cirujano en el cuerpo, porque ese cirujano será un nanorobot” (DOMÍNGUEZ: 2016).

5 PARTE PRÁCTICA

5.1 Introducción parte práctica

Durante el verano, se realizaron unas prácticas relacionadas con el trabajo con la ayuda de Jordi Díaz[10] en el marco del proyecto Batx2Lab que organizaba el Parc Científic de la Universidad de Barcelona (Parc Científic de Barcelona: 2017).

La idea para la parte práctica surgió en el momento en que se tuvo que enviar un informe al proyecto Batx2Lab con el planteamiento de un experimento a realizar. El principal objetivo de la parte práctica del trabajo era poder evaluar el diseño y la creación de un dispositivo que pudiera combatir el cáncer sin causar demasiados efectos secundarios. Con esta base se buscó la manera de poder crear una estructura con alguna sustancia que pudiera destruir la célula y se realizó una búsqueda de posibles soluciones. Después de indagar entre distintas fuentes de información, se concluyó que la mejor opción sería crear una red de nanotubos de carbono, ya que son aceptados por el organismo y son muy resistentes. En su interior se introduciría una de las proteínas que inicia la apoptosis, es decir, el suicidio celular, y esta era procaspasa-9. El objetivo de este dispositivo era poder envolver las células cancerosas y que, cuando estas entraran en contacto con la estructura, los nanotubos liberasen la enzima y provocasen la muerte de las células tumorales. Con esta premisa, se presentó un proyecto al programa Batx2Lab.

Al final, las prácticas consistieron en realizar cuatro experimentos que consistían en producir nanopartículas de oro o magnetita, o bien se basaban en explicar el proceso de nanoencapsulación y de diagnóstico, con lo que no se pudo poner en práctica el proyecto presentado.

[10] Jordi Díaz: coordinador de la Unidad de Técnicas Nanométricas de los Centros Científicos y Tecnológicos de la UB.

5.2 Nanoencapsulación de Coca-Cola

Este experimento se realizó el 10 de julio de 2017 en la Facultad de Biologia de la Universidad de Barcelona con la ayuda de Aranzazu Villuendas (Doctora en Química), de María Barba y de Cristina Martín, dos becarias de investigación de la Universidad de Barcelona.

5.2.1. Objetivo

Estudiar y comprender cómo se encapsula un líquido en el interior de un gel como analogía de nanoterapia o liberación controlada de fármacos, explicado en el apartado 4.2.

5.2.2. Base teórica

Una encapsulación es un aislamiento de un compuesto en el interior de pequeñas partículas creando así un material sólido (o material tipo *core-shell*). En este tipo de procesos, cuando entran en contacto los dos líquidos, uno actúa como cápsula (conocido como *shell* o cubierta) y a la segunda substancia se la denomina *core* o núcleo.

En el ámbito de la nanomedicina, este método se puede utilizar para modificar medicamentos y poder transportarlos por el organismo sin que se pierdan sus propiedades hasta llegar al sitio deseado, como ya se ha referido en el trabajo. Un ejemplo de fármaco que se utiliza para tratar el cáncer es el paclitaxel, conocido como abraxane. Se usa la albúmina como cubierta ya que es una sustancia que se encuentra dentro de los organismos animales y así no se detecta el nanofármaco como perjudicial para el cuerpo y no es expulsado, aumentando así la eficiencia del medicamento.

5.2.3. Material

- ½ litro de refresco de Coca-Cola, líquido que es encapsulado, el *core* o núcleo.
- 2,5 g de alginato de sodio. Al entrar en contacto con la disolución de cloruro de calcio y agua se convierte en gel.

- 6 gramos de cloruro de calcio. Permite la reacción del alginato de sodio y facilita su transformación.
- ½ litro de agua. Se utiliza como disolvente.
- 1 pipeta. Posibilita depositar gota a gota la disolución que contiene Coca-Cola.
- 2 recipientes. Envases donde se hacen las diferentes mezclas.
- 1 colador. Sirve para poder filtrar las esferas de Coca-Cola una vez acabado el experimento.

5.2.4. Procedimiento

- Se preparan dos disoluciones paralelamente. En una se disuelve el alginato de sodio en el refresco, y en el segundo recipiente, el cloruro de calcio en agua.
- Una vez las dos soluciones son completamente homogéneas, con la ayuda de la pipeta se deposita, gota a gota, la disolución de Coca-Cola y alginato de sodio en la disolución de cloruro de calcio y agua obteniendo así una encapsulación de la Coca-Cola.
- Para acabar, se filtran las bolas obtenidas con un colador y se limpian con agua (Fig. 1).

5.2.5. Análisis de resultados

Al observar las capsulas de Coca-Cola, se podía observar la esfera casi perfecta en la que se había convertido. Además, si se aplastaba, el líquido salía disparado del interior del gel que lo encapsulaba. Esta presión para liberar el fármaco en el caso de la nanoencapsulación sería sustituida por algún proceso de destrucción de la capa de albúmina.

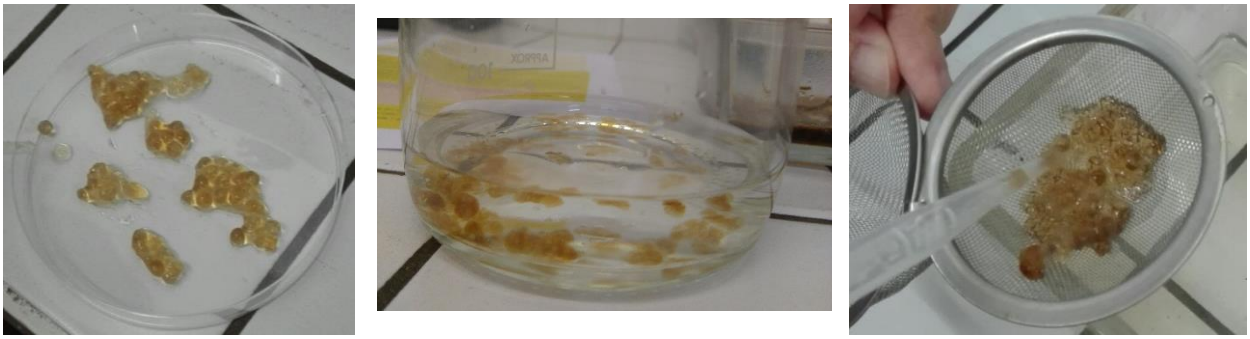

Fig. 1 Coca-Cola encapsulada en diversas fases de su producción. (Elaboración propia)

5.3 Creación de nanopartículas de magnetita

Este experimento se realizó el 10 de julio de 2017 en la Facultad de Biologia de la Universidad de Barcelona con la ayuda de Aranzazu Villuendas (Doctora en Química), de Maria Barba y de Cristina Martín, dos becarias de la Universidad de Barcelona, exactamente igual que la práctica 1.

5.3.1. Objetivo

Poder observar el proceso de creación y el comportamiento ferrofluídico de las nanopartículas de magnetita

5.3.2. Base teórica

Los ferrofluidos son materiales que tienen comportamiento líquido, tienen la capacidad de fluir, y sólido, gracias a sus propiedades magnéticas. Esto es debido a que están formados por pequeñas partículas, de unos 10 nm de diámetro, de un sólido magnético que se encuentra en suspensión en un líquido (generalmente agua o un disolvente orgánico), que evita que se creen fuerzas de Van der Walls, es decir, que se generan fuerzas de atracción entre las moléculas y evitar así su aglomeración y solidificación. Cuando se aplica un campo magnético a un ferrofluido se magnetiza temporalmente y se generan estructuras puntiagudas que siguen las líneas de campo.

Los ferrofluidos pueden ser útiles para llegar a áreas de difícil acceso ya que pueden ser dirigidos a lugares de manera más precisa utilizando un campo magnético externo. Estos son utilizados en el nanodiagnóstico (apartado 4.1) de ciertas enfermedades, ya que además de ser fácilmente transportados, tienen la propiedad que, si se le aplica calor, las partículas magnéticas del ferrofluido lo absorben y se pueden ver en una imagen termográfica para poder localizar la zona deseada. También se utilizan en nanoterapia (apartado 4.2), ya que se pueden emplear en el transporte de medicamentos al lugar apropiado.

5.3.3. Material

- Agitador magnético, aparato que permitirá mezclar la disolución.
- 0,2 g de cloruro de hierro (II) tetrahidratado ($FeCl_2$). Cuando reacciona con el cloruro de hierro concentrado se forman las nanopartículas.
- 1 mL de cloruro de hierro (III) ($FeCl_3$) concentrado (0.325 g/mL). Cuando reacciona con el cloruro de hierro tetrahidratado se forman las nanopartículas.
- 10 mL de base 1 M (90% NaOH + 10% TMAOH (tetrametilamonio hidróxido) 1 M). Se utiliza para diluir el soluto.
- Erlenmeyer o vaso de precipitados de 50 mL, recipiente donde se realizará la mezcla.
- Pipeta para medir volúmenes.
- 10 mL de agua destilada que será el disolvente de la disolución.
- Imán para poder atraer las nanopartículas de magnetita.

5.3.4. Procedimiento

- Se añaden los 10 mL de agua destilada en el vaso de precipitados.
- A continuación, se agrega 1 mL de la solución de $FeCl_3$ concentrado.
- Se incorporan los 0,2 g de cloruro de hierro (II) tetrahidratado ($FeCl_2$).
- Mientras se utiliza el agitador magnético se va añadiendo, gota a gota, los 10 mL de base 1M (Fig. 2).
- Con la ayuda del imán se atraen las nanopartículas de magnetita al fondo del recipiente y se decanta el sobrenadante (substancia liquida que resulta después de la precipitación de las nanopartículas de magnetita) con la ayuda de la pipeta. Se vuelve a llenar con agua y se repite el proceso 3 veces para limpiar las nanopartículas del sobrenadante restante.

5.3.5. Análisis de resultados

Al acabar la práctica se obtienen diversas nanopartículas de magnetita en suspensión en un disolvente que sienten una fuerte atracción hacia una fuerza magnética externa, en este caso, el imán (Fig. 3).

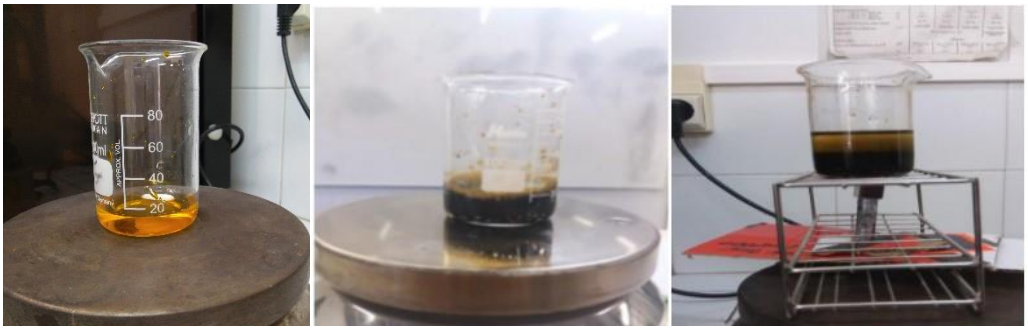

Fig. 2 Imágenes realizadas durante las practicas. Disolución en el agitador magnético a lo largo de diversas fases. (Elaboración propia)

Fig. 3 Resultado del experimento. (Elaboración propia)

5.4 Fabricar un máster microfluídico

Esta práctica se realizó con la ayuda de Mauricio Moreno (Doctor en Física) en la sala blanca de la Facultad de Química de la UB. Una sala blanca es un laboratorio diseñado especialmente para trabajar con los mínimos niveles de contaminación posible. Está totalmente libre de microbios y bacterias para no estropear las distintas muestras que se estudian.

5.4.1. Objetivo

Conocer el método de fabricación de un sistema de nanodiagnóstico.

5.4.2. Base teórica

Los másteres microfluídicos sirven para estudiar y detectar sustancias deseadas mediante la introducción de partículas de un líquido en el molde, de manera que se ordenen y, mediante marcadores se pueda detectar las partículas que interesan.

Para crear moldes microfluídicos se necesita un máster inicial con el que fabricar los “laboratorio-en-un-chip” (explicados en el apartado 4.1)

5.4.3. Material

- Vidrio, superficie donde se realiza el máster (Fig. 4).
- Acetona para poder limpiar el vidrio.
- Alcohol isopropanol, utilizado como disolvente y anticongelante, permite acabar de limpiar el vidrio.
- Sonicador, aplica ultrasonidos para agitar partículas y así limpiar más a fondo el vidrio.
- Resina líquida, se aplica sobre el vidrio para crear la forma deseada.
- Máscara, establece la forma que se quiere obtener en el máster mediante la aplicación de rayos UV (Fig. 5).
- Espiner, máquina que, como su nombre indica, hace girar la muestra a gran velocidad para definir el grosor del máster (Fig. 6).
- Soft bake, horno, para endurecer la resina (Fig. 7).
- Máquina de rayos UV, permite definir la forma (Fig. 8).
- Agua destilada, diluye el revelador.

- Revelador, posibilita poder ver el máster acabado.

5.4.4. Procedimiento

- Para el proceso de lavado se siguen los siguientes pasos:
  - Primero se enjuagan las muestras con acetona y se colocan en un recipiente en el sonicador durante 10 minutos.
  - Al pasar el tiempo determinado, se enjuaga con agua.
  - A continuación, se enjuagan las muestras con alcohol isopropanol y se colocan en un recipiente con isopropanol dentro del sonicador durante 10 minutos.
  - Para finalizar, se enjuagan las muestras con agua y se secan con nitrógeno o aire.
- Se debe deshidratar el vidrio y para hacerlo se deja secar a 95ºC durante 20 minutos o bien a 150ºC durante 5 minutos.
- Se coloca una capa de resina líquida en su superficie.
- Por último, introduce la muestra en el espiner para definir el grosor de la resina. En la Tabla 1 está especificado el tiempo necesario y la velocidad a la que ha de ir la máquina para obtener diferentes grosores:

Grosor a obtener (µm)	Step (veces que se realiza el proceso)	Revoluciones Por Minuto (velocidad a la que gira el espiner)	Tiempo (en minutos)
1.14	1 2	500 6000	10 30
1.25	1 2	500 5000	10 30
1.40	1 2	500 4000	10 30
1.62	1 2	500 3000	10 30
1.98	1 2	500 2000	10 30

Tabla 1. Tiempo necesario y velocidad a la que ha de ir el espiner en función del grosor que se quiere obtener.

- Se introduce el vidrio en el horno para endurecer la resina, se mete en el aparato a 90ºC durante 60 segundos y se deja enfriar unos 10 minutos para conseguir grosores de 1.5 a 4.2 µm.
- Para determinar la forma del máster se ha de exponer a rayos UV con la máscara. A continuación, se detallan los tiempos de exposición en función del grosor deseado. Después de la aplicación se debe dejar enfriar siempre 5 minutos.
    - Tiempo de exposición para 1.5 µm de grueso, alrededor de 5-7 segundos.
    - Tiempo de exposición para 2.2 µm de grueso, alrededor de 8-10 segundos.
    - Tiempo de exposición para 4.2 µm de grueso, alrededor de 20 segundos.
- Para su revelado se debe diluir el revelador AZ400k en agua en una proporción de 1:4 (30 mL de AZ400k y 120 mL de agua) i sumergir el vidrio en él. El tiempo de revelado es de 60 segundos.
- Para terminar, se dejar secar el máster.

5.4.5. Análisis de resultados

Al acabar todo el proceso de fabricación se obtiene un máster con la forma pretendida y que facilita crear moldes que permitan estudiar diversas muestras de disoluciones para diagnosticar enfermedades (Fig. 9).

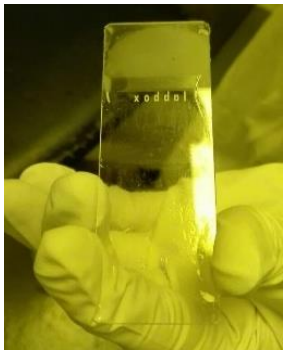

Fig. 4 Vidrio justo antes de empezar el tratamiento. (Elaboración propia)

Fig. 5 Máscara. (Elaboración propia)

Fig. 6 Espiner. (Elaboración propia)

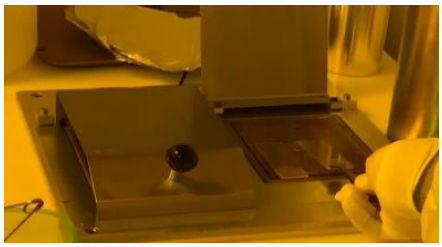

Fig. 7 Horno con el vidrio dentro. (Elaboración propia)

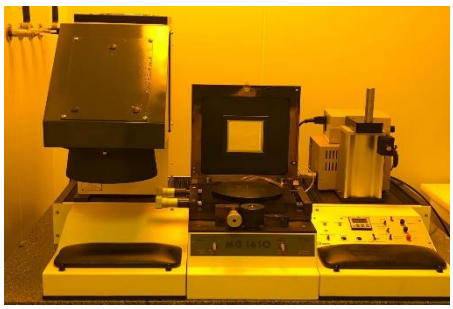

Fig. 8 Máquina de rayos UV. (Elaboración propia)

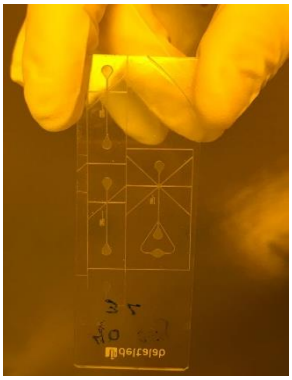

Fig. 9 Máster ya acabado. (Elaboración propia)

5.5 Síntesis de nanopartículas de oro

Complementando el apartado 3.1.3 se realizó este experimento con la ayuda de Cristina Martín, una becaria de investigación la Universidad de Barcelona, en la Facultad de Biología de esta misma universidad.

5.5.1. Objetivo

Poder comprender y observar uno de los procesos de formación de nanopartículas de oro.

5.5.2. Base teórica

En una disolución de nanopartículas de oro y agua se puede observar un color característico para cada tamaño, forma y entorno de las nanopartículas. Esta característica permite a las nanopartículas ser utilizadas como herramienta para el diagnóstico médico (apartado 4.1): cuando se les añade unas proteínas específicas a su superficie, ayudan a la detección de los llamados marcadores (moléculas que indican el inicio de una enfermedad) y se enlazan a ellos. Al generar la unión entre nanopartículas y marcador las partículas de oro se aglomeran y precipitan, originando un cambio del color y permitiendo percibir que hay una anomalía en el organismo.

Las nanopartículas se forman debido a una reacción de reducción-oxidación (redox) donde el agente oxidante es el que se reduce, por lo tanto, capta electrones, y el agente reductor se oxida y transfiere electrones.

5.5.3. Material

- Placa calefactora con agitador magnético. Permitirá poder mezclar y calentar la mezcla para poder llevar a cabo la reacción redox.
- Erlenmeyer de 250 mL. Recipiente donde se preparará la disolución.
- 0,6 mL de sal de oro ($HAuCl_4$ 25 mM). A partir de esta sal se generarán las nanopartículas de oro, es el agente oxidante de la reacción redox.
- Sal común (NaCl). A pesar de que no es un reactivo, permite poder observar un cambio de tamaño y, por tanto, de color, de las nanopartículas de oro.

- 0,110 g de citrato sódico (Na_3 – citrate). Al calentarlo posibilita generar nanopartículas de oro si se le añade la sal de oro, es el agente reductor de la reacción redox.
- 100 mL de agua destilada. Será el disolvente de la disolución.

5.5.4. Procedimiento

- Se depositan 100 mL de agua destilada en un Erlenmeyer de 250 mL.
- Se añade el contenido de citrato sódico al recipiente acuoso. Dicha sustancia permitirá la síntesis de nanopartículas de oro. Se trata de una reacción endotérmica, que absorbe calor.
- Se calienta la disolución en la placa calefactora hasta alcanzar los 100ºC favoreciendo la creación de nanopartículas de oro
- Se inyectan rápidamente 0,6 mL de la solución de sal de oro ($HAuCl_4$) 25 mM y la disolución se vuelve de color negro, factor que evidencia el cambio de composición, se inicia la formación de nanopartículas de oro. Poco a poco se puede observar cómo la disolución se vuelve roja (Fig. 10).
- Cuando la solución ha adquirido tonalidades rojizas, se añade la sal común (NaCl) para poder observar otro cambio de color, esta vez a violeta lo que indica un cambio de tamaño en las nanopartículas.

5.5.5. Análisis de resultados

Al empezar el experimento, se tiene un Erlenmeyer con agua destilada, por lo tanto, el disolvente es transparente y continua así hasta que se le añade la sal de oro y el citrato sódico. A continuación, la disolución se vuelve negra y se puede empezar a observar el cambio de color de la disolución hasta llegar a un rojo anaranjado, que determina que el tamaño de las partículas es de unos 5 nm (Fig. 11), tamaño óptimo para fines médicos. El color es un indicador de que la reacción redox se ha llevado a cabo.

Si a esta disolución se le añade sal común, se empiezan a formar núcleos de nanopartículas de oro, se aglomera y precipita provocando que el medio cambie a color violeta, color que indica que las nanopartículas miden unos 90 nm.

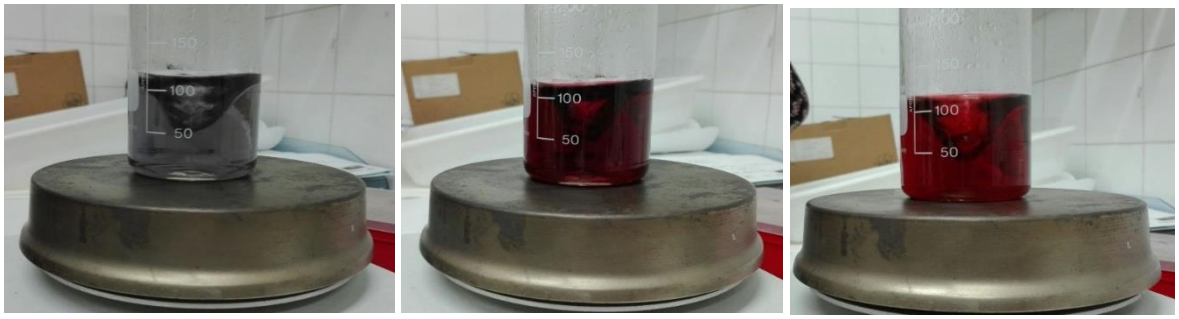

Fig. 10 Imágenes realizadas durante las practicas donde se puede observar el cambio de color de las nanopartículas de oro. (Elaboración propia)

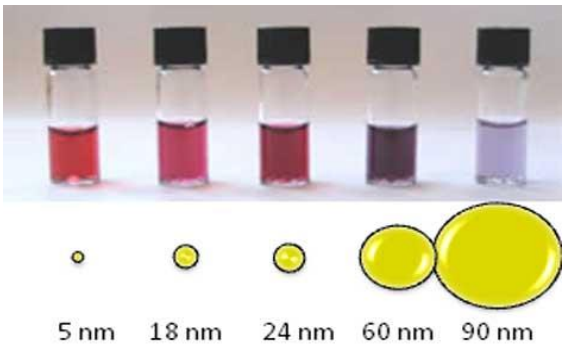

Fig. 11 Disoluciones con nanopartículas de oro de distintos tamaños. (LUNA: 2011, ¿Por qué el oro es verde, rojo y azul?)

5.6. Conclusión parte práctica

Después de toda la investigación realizada, se ha llegado a la conclusión de que crear el tratamiento con nanotubos de carbono es mucho más complicado de lo esperado ya que, aunque sea biocompatible, el proceso de degradación es largo, por lo tanto, la liberación del fármaco sería prolongada. Lo más sencillo sería crear una membrana de albúmina o bien introducir la proteína procaspasa-9 en un liposoma ya que es mucho más fácil degradar dichas estructuras. Si se quisiera crear este tratamiento, se tendría que realizar el procedimiento que se indica a continuación: primero se necesitaría tener la estructura de albúmina o el liposoma e introducir la proteína procaspasa-9 en su interior. A continuación, se añadiría a la membrana de albúmina o liposoma proteínas que reconozcan el tumor a eliminar y que faciliten el proceso de adherencia a este y proteínas luminiscentes para poder seguir el recorrido de las nanopartículas dentro del organismo.

A continuación, se introduciría en el organismo por vía intravenosa y, debido a que las nanopartículas se enlazarían con las células cancerosas, estas realizarían una endocitosis, transportando la nanopartícula al interior de la célula y, como parte del proceso de endocitosis, se introducirían en lisosomas, vesículas llenas de jugos digestivos. Los jugos ácidos destruirían la capa de albúmina y dejarían la enzima libre. Cuando la célula reconocería la procaspasa-9 iniciaría su destrucción, el suicidio celular.

Hoy en día, la encapsulación de fármacos en membranas de albúmina está en desarrollo y en investigación para poder ser utilizado en un futuro próximo y aumentar el rendimiento de dichos fármacos.

6. CONCLUSIÓN

Después de la investigación que se ha hecho a lo largo del trabajo, tanto bibliográfica como experimental, se ha podido reflexionar sobre la hipótesis planteada: la nanomedicina podría llegar a reemplazar los actuales tratamientos del cáncer. Se ha llegado a la conclusión de que la nanomedicina está lejos de una sustitución total, debido a la ignorancia de los efectos secundarios que esta técnica posee, pero, como técnica complementaria, se espera que en un futuro no lejano pueda originar la disminución de los tratamientos actuales para el cáncer debida a la eficacia que está comenzando a mostrar.

Centrándose en la parte práctica, la idea inicial se modificó gracias a las técnicas que se aprendieron en los distintos laboratorios a los que se asistió y se pudo llegar a plantear una variante más viable para tratar el cáncer.

Se ha encontrado muy interesante todo el temario relacionado con la nanociencia: comprender que los materiales cambian sus propiedades en función de su tamaño, conocer ciertas nanopartículas que en contacto con fuerzas magnéticas externas transmiten un color, en función de su tamaño, y que esto permite estudiar, en el caso del trabajo, la localización y evolución de un tumor.

No obstante, se cree que el concepto de nanomedicina en el presente se encuentra muy poco desarrollado. Actualmente los medicamentos basados en nanomedicina que han pasado los procesos que determinan si el fármaco es eficaz y que especifican si es perjudicial para la salud son escasos, y se siguen investigando otros fármacos que sean admisibles por el cuerpo humano sin causar problema alguno, con la esperanza de poder aumentar el número de tratamientos efectivos con nanopartículas.

7. ANEXO

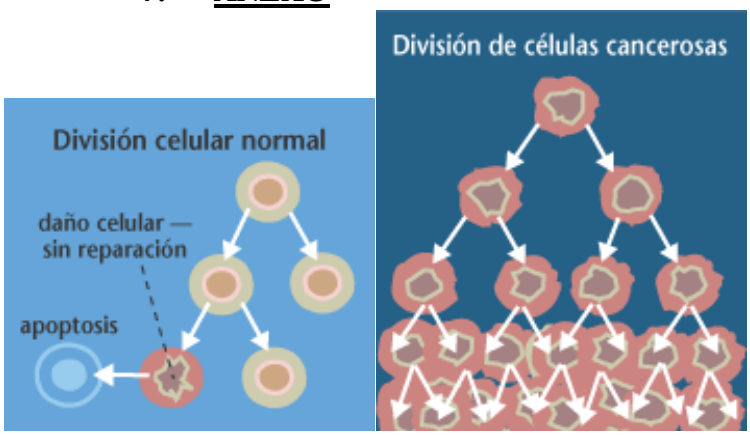

Imagen 1. Diferencia entre una división celular normal y una cancerosa (FENTON et al.: 2011).

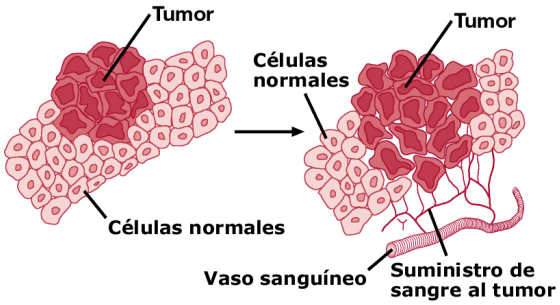

Imagen 2. Crecimiento de un tumor (ESPERANZA: 2016).

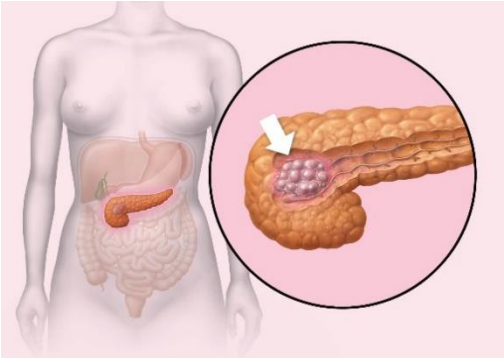

Imagen 3. Cáncer de páncreas (JEFFERSON: 2009).

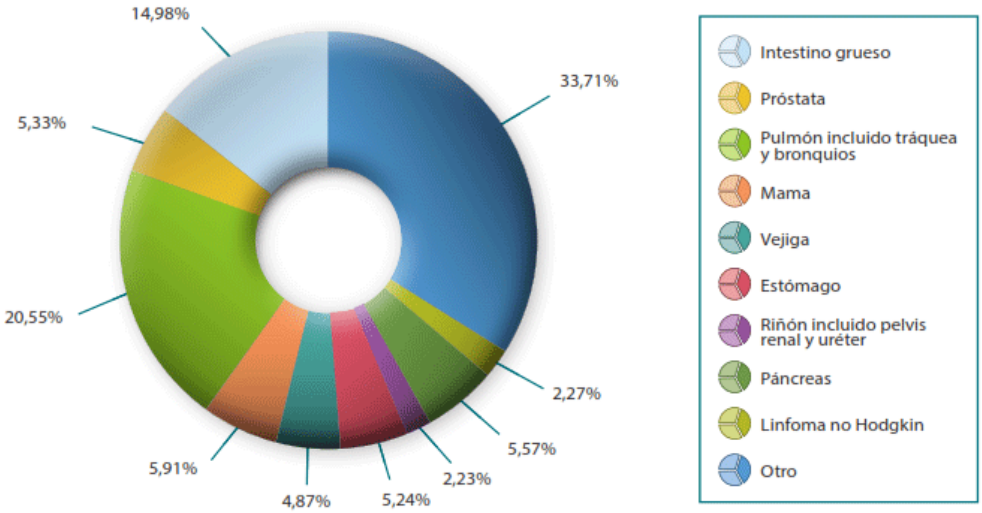

Imagen 4. Mortalidad en España el año 2012 en función del tipo de tumor (Porcentajes) (Sociedad Española de Oncología Médica: 2016).

Imagen 5. Cáncer de pulmón (MANOPULO: 2016).

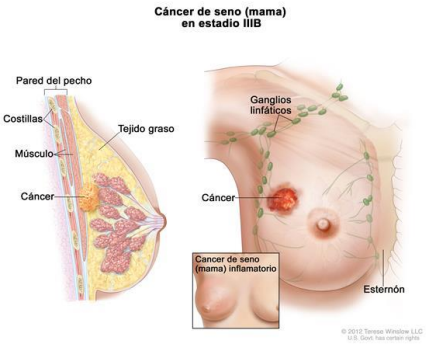

Imagen 6. Cáncer de mama (Instituto nacional del cáncer: 2015, Tratamiento del cáncer de seno (mama) versión para pacientes).

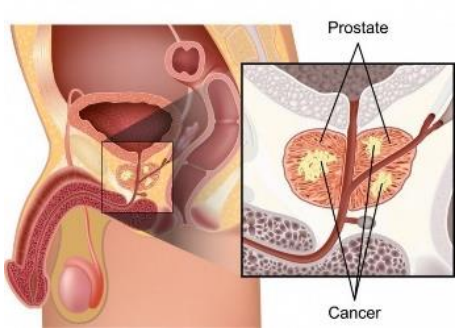

Imagen 7. Cáncer de próstata (FLORES: 2016).

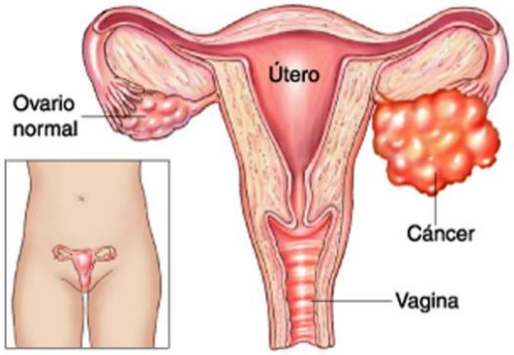

Imagen 8. Cáncer de ovario (MILLA: 2016).

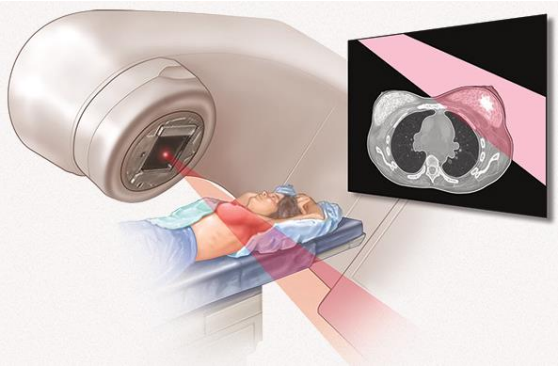

Imagen 9. Radioterapia para cáncer de mama (RUÍZ: 2013).

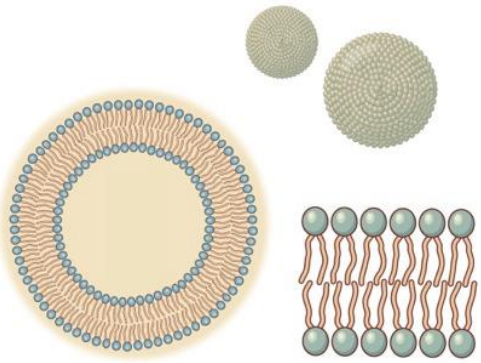

Imagen 10. Bicapa lipídica de los liposomas (BARCELÓ: 2009).

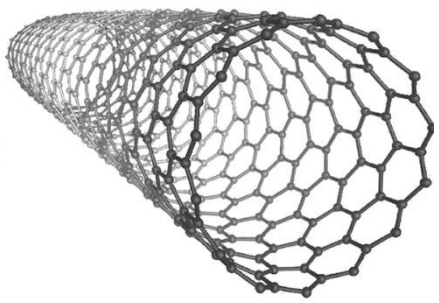

Imagen 11. Estructura de los nanotubos de carbono (GARCÍA: 2016).

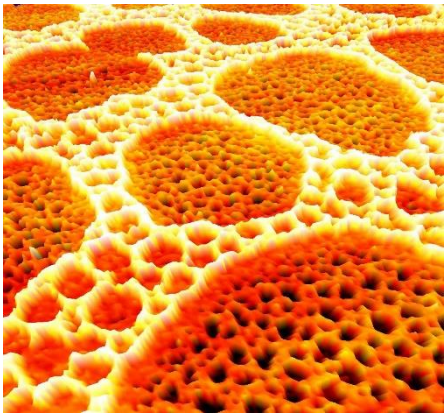

Imagen 12. Nanopartículas de oro vistas con un microscopio de fuerzas atómicas (BLUNT: 2007).

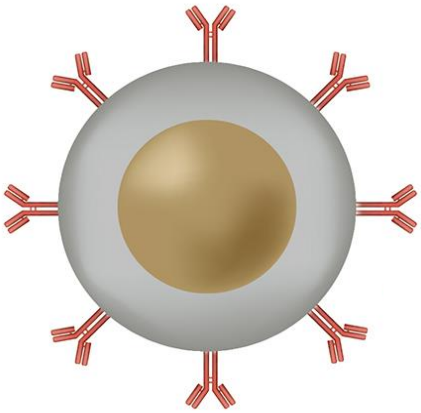

Imagen 13. Anticuerpos en una membrana celular (IMMUNO-ONCOLOGY NEWS: 2014).

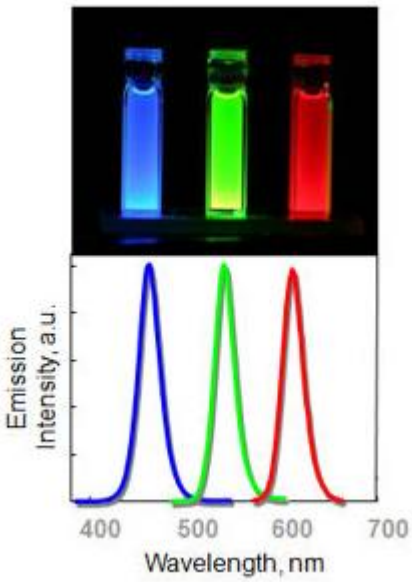

Imagen 14. Color de los puntos cuánticos en función de su longitud de onda (ALONSO: 2010).

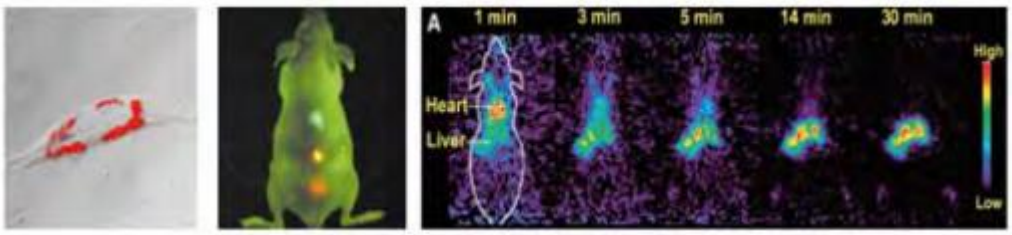

Imagen 15. Experimentos en los que se han inyectado puntos cuánticos y se observa cómo se acumulan en células u órganos dañados (LECHUGA: 2011).

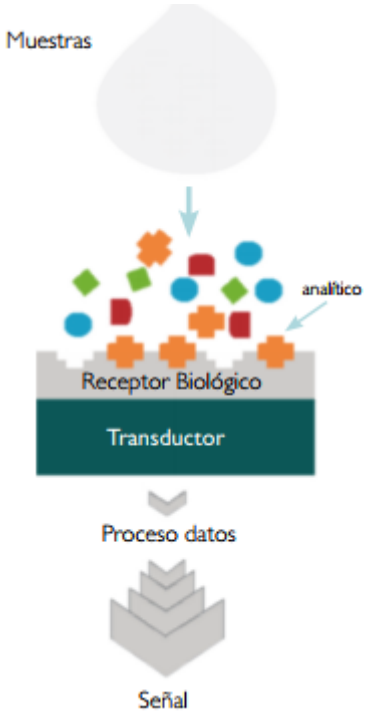

IMAGEN 16. Esquema del funcionamiento de un biosensor (LECHUGA: 2011).

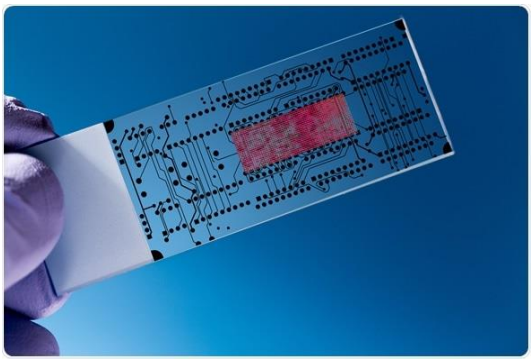

IMAGEN 17. Lab-on-a-chip (CHERIYEDATH : 2016).

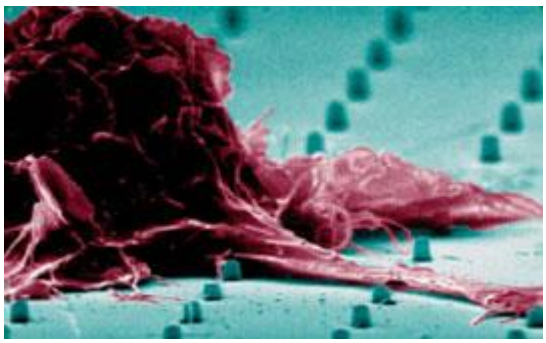

Imagen 18. Crecimiento de células sobre un sustrato nanoestructurado (MARMOLEJO: 2014).

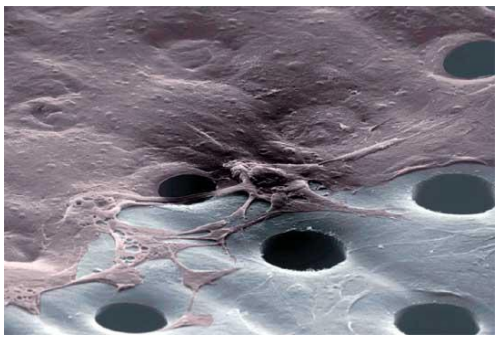

Imagen 19. Crecimiento de células sobre un sustrato nanoestructurado (TEJADA et al.: 2015).

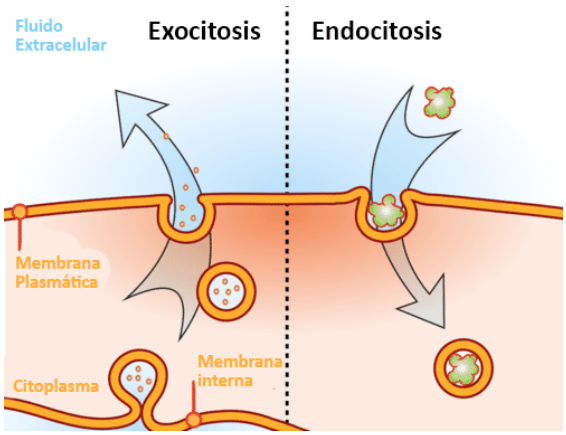

Imagen 20: proceso de endocitosis, entrada de sustancias en una célula, y exocitosis, salida de sustancias de una célula (CK-12: 2015).

8. BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO, María (2010): *Algunas aplicaciones de puntos cuánticos* [en línea], actualizado marzo 2010 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <https://nanotecnologia.fundaciontelefonica.com/2010/03/11/algunas-aplicaciones-de-puntos-cuanticos/>
- American Cancer Society (2014): *¿Qué es el cáncer de ovario?* [en línea], actualizado febrero 2016 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>
- _____ (2016): *Riesgos de la cirugía del cáncer* [en línea], actualizado 14 mayo 2016 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/cirugia/riesgos-de-la-cirugia-del-cancer.html>
- American Society of Clinical Oncology (2016): *Efectos secundarios de la quimioterapia* [en línea], actualizado noviembre 2016 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
- _____ (2016): *Efectos secundarios de la radioterapia* [en línea], actualizado diciembre 2016 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/efectos-secundarios-de-la-radioterapia>
- ARNDT, Devrah (2013): *Nature's nanotechnology, bio-mimicry, and making the superpowers of your dreams reality* [en línea], actualizado diciembre 2013 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <http://sustainable-nano.com/2013/12/03/natures-nanotechnology-bio-mimicry-and-making-the-superpowers-of-your-dreams-a-reality-4/>
- Asociación Española Contra el Cáncer (2014): *Tipos de cáncer por localización* [en línea], actualizado 7 septiembre 2016 [Consulta: 5 febrero 2017], disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/Paginas/Lozalizaci%C3%B3ndelc%C3%A1ncer.aspx>

- _____(2015) : *Tipos de cáncer* [en línea], actualizado 31 julio 2015 [Consulta: 29 enero 2017], disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/elcancer/Paginas/Tiposdecancer.aspx>
- BARCELÓ, V. (2009): *Dermatologia, piel y belleza* [en línea], actualizado noviembre 2009 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <http://www.enciclopediasalud.com/categorias/dermatologia-piel-y-belleza/articulos/liposomas>
- BASTERRA, Julen (2016): *Nanopartículas como agentes teranósticos* [en línea], actualizado abril 2016 [Consulta: 24 junio 2017], disponible en <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/TFG/TFG%20Julen%20Landin.pdf>
- BERENGUERAS, Josep M. (2016): *Grafeno: el material que revolucionará el mundo* [en línea], actualizado 29 febrero 2017 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://www.elperiodico.com/es/economia/20160227/que-es-grafeno-material-revolucionara-mundo-caracteristicas-4932350>
- BLUNT, Mathew (2007): *Redes multiescala de nanopartículas de oro sobre silicio* [en línea], actualizado enero 2007 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <https://www.cienciatk.csic.es/Fotografias/REDES+MULTIESCALA+DE+NANOPARTICULAS+DE+ORO+SOBRE+SILICIO_25047.html>
- BRIONES, Carlos, et al. (2009): *Nanociencia y nanotecnología: entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro,* Fundación española para la ciencia y la tecnología.
- BUFFAGNI, Daniel (2016): *La nanotecnología – El Futuro Ahora.*[en línea], actualizado 2016 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <http://ciencialaultima.blogspot.com.es/2016/01/la-nanotecnologia-el-futuro-ahora.html>
- CHERIYEDATH, Susha (2016): *What is Lab-on-a-Chip?* [en línea], actualizado julio 2016 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Lab-on-a-Chip.aspx>
- CK-12 (2015): *Exocitosis y endocitosis* [en línea], actualizado mayo 2017 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <https://www.ck12.org/book/CK-12-Conceptos-Biolog%C3%ADa/section/2.17/>

- CRIADO, Miguel Ángel (2013): *Ciencia que copia la naturaleza (FOTOS)* [en línea], actualizado agosto 2013 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <http://www.huffingtonpost.es/2013/08/03/ciencia-inspirada-en-naturaleza_n_3700617.html>
- CuidatePlus (2015): *Cáncer de mama* [en línea], actualizado 20 octubre 2015 [Consulta: 1 abril 2017], disponible en <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/cancer-mama.html>
- _____(2015): *Cáncer de páncreas* [en línea], actualizado 17 septiembre 2015 [Consulta: 5 febrero 2017], disponible en <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/cancer-de-pancreas.html>
- _____(2015): *Cáncer de prostata* [en línea], actualizado 24 agosto 2015 [Consulta: 1 abril 2017], disponible en <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/cancer-prostata.html>
- _____(2015): *Cáncer de pulmón* [en línea], actualizado 17 noviembre 2015 [Consulta: 1 abril 2017], disponible en <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/cancer-pulmon.html>
- CUSÓ, ÒSCAR (2017): *Emulando el poder adhesivo de las salamanquesas* [en línea], actualizado marzo 2017 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <https://elpais.com/elpais/2017/03/13/ciencia/1489398926_586481.html >
- D'ANDREA, Alberto Luis Diego (2016): *Nanomedicina para tratar el cáncer de páncreas* [en línea], actualizado 29 octubre 2016 [Consulta: 4 febrero 2017], disponible en <http://infobiotecnologia.blogspot.com.es/2016/10/nanomedicina-para-tratar-el-cancer-de.html>
- DOMÍNGUEZ, Nuño (2016): *"En el futuro te podrán inyectar un cirujano, porque será un nanorrobot*" [en línea], actualizado noviembre 2016 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <https://elpais.com/elpais/2016/11/02/ciencia/1478089561_253807.html>
- DREXLER, ERIC (2013): *Bio: K. Eric Drexler* [en línea], actualizado 2 noviembre 2013 [Consulta: 26 marzo 2017], disponible en <http://metamodern.com/about-the-author/>
- ECHEVARRÍA-CASTILLO, Frank (2012): *Retos de este siglo: nanotecnología y salud* [en línea], actualizado noviembre 2012 [Consulta: 28 junio 2017],

disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100002>

- ESCAMILLA, César, et al. (2011): *La nanotecnología y sus nuevas aplicaciones en oncología.*[en línea], actualizado 2011 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <http://www.smbb.com.mx/revista/Revista_2011_2/EscamillaCesar_Nanotecnologia.pdf>
- ESPERANZA, Nora (2016): *Diferencias entre las células cancerosas y las células normales* [en línea], actualizado agosto 2016 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <http://infocancerhoy.blogspot.com.es/2016/08/diferencias-entre-las-celulas.html>
- FENTON, Robert et al. (2011): *Biología de la célula cancerosa y angiogénesis* [en línea], actualizado octubre 2011 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <https://wikimundocelular.wordpress.com/category/1-sin-categoria/>
- FERNÁNDEZ, Agustín (2013): *Estudio de la hidrofobicidad y autolimpieza en materiales con nanotratamientos superficiales* [en línea], actualizado septiembre 2013 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2013/hdl_2072_234675/PFC_AgustinFernandezCanete.pdf >
- FLORES, Esteban (2016) *9 señales que puedan advertirse sobre el cáncer de próstata* [en línea], actualizado abril 2016 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <http://www.labioguia.com/notas/9-senales-que-pueden-advertirte-sobre-el-cancer-de-prostata>
- GARCÍA, Deborah (2016): *El negro más negro pertenece a Anish Kapoor* [en línea], actualizado marzo 2016 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <http://dimetilsulfuro.es/2016/03/28/el-negro-mas-negro-pertenece-a-anish-kapoor/>
- GONZÁLEZ, Marcelo (2011): *¿Qué es el glucagón?* [en línea], actualizado 22 septiembre 2011 [Consulta: 22 marzo 2017], disponible en <https://www.guioteca.com/diabetes/%C2%BFque-es-el-glucagon/>
- GONZÁLEZ, Mónica (2010): *Fuerzas de van der Waals* [en línea], actualizado 5 agosto 2010 [Consulta: 17 septiembre 2017], disponible en <https://quimica.laguia2000.com/conceptos-basicos/fuerzas-de-van-der-waals>

- GRAVEDAD CERO (2009): *Feynman, el padre de la nanotecnología* [en línea], actualizado septiembre 2009 [Consulta: 26 marzo 2017], disponible en <https://gravedad-cero.org/2009/09/24/feynman-el-padre-de-la-nanotecnologia/>
- IMMUNO-ONCOLOGY NEWS (2014): *Monoclonal Antibodies for Gastric and Esophageal Cancers to Double by 2019* [en línea], actualizado septiembre 2014 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <https://immuno-oncologynews.com/2014/09/15/monoclonal-antibodies-for-gastric-and-esophageal-cancers-to-double-by-2019/>
- Instituto Nacional del Cáncer (2013): *Los índices de mortalidad por cáncer de pulmón siguen bajando y contribuyen a reducción de índices generales de muertes por cáncer; Informe Anual a la Nación tiene una sección especial de los efectos de otras enfermedades en la supervivencia de pacientes* [en línea], actualizado diciembre 2013 [Consulta: 28 noviembre 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/comunicados-de-prensa/2013/informeNacionDiciembre2013>
- _____(2017): La *inmunoterapia puede causar efectos secundarios* [en línea], actualizado mayo 2017 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia#4>
- _____ (2012): *Tipos comunes de cáncer* [en línea], actualizado 7 diciembre 2012 [Consulta: 6 febrero 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes>
- _____ (2013*): Terapias biológicas para el cáncer* [en línea], actualizado 12 junio 2013 [Consulta: 2 abril 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas >
- _____(2013): *Tratamiento del cáncer de seno (mama)- versión para pacientes* [en línea], actualizado noviembre 2017 [Consulta: 20 noviembre 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq>
- _____ (2015): *Tipos de tratamiento del cáncer: Cirugía* [en línea], actualizado 29 abril 2015 [Consulta: 23 marzo 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia>

- _____ (2015): *Tipos de tratamiento del cáncer: Quimioterapia* [en línea], actualizado 29 abril 2015 [Consulta: 28 marzo 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- _____ (2017): *Terapias dirigidas contra el cáncer* [en línea], actualizado 18 mayo 2017 [Consulta: 2 abril 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas >
- _____ (2017): *Tipos de tratamiento del cáncer: Radioterapia* [en línea], actualizado 2 febrero 2017 [Consulta: 29 marzo 2017], disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>
- JEFFERSON, Thomas (2009): *El extracto de una hierba puede inhibir el desarrollo del cáncer de páncreas* [en línea], actualizado abril 2009 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <https://institutoflash786.org/2014/09/09/el-extracto-de-una-hierba-puede-inhibir-el-desarrollo-del-cancer-de-pancreas/>
- LAPLACE (2009): *Superconductor* [en línea], actualizado 9 abril 2009 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <http://laplace.us.es/wiki/index.php/Superconductor >
- LARIZA, Marlene et al. (2012): *Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas* [en línea], actualizado septiembre 2012 [Consulta: 24 junio 2017], disponible en <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300002>
- LECHUGA, Laura (2011): *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud.*[en línea], actualizado 2011 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf>
- LECHUGA, Laura, et al. (2006): *Nanobiotecnología: Avances Diagnósticos y Terapéuticos.*[en línea], actualizado abril 2006 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <https://www.madrimasd.org/revista/revista35/tribuna/tribuna2.asp>
- LUNA, Mónica (2011): *Nanopartículas de óxido de hierro contra el cáncer* [en línea], actualizado 10 octubre 2011 [Consulta: 26 noviembre 2017], disponible en

<http://www.elmundo.es/elmundo/2011/10/10/nanotecnologia/1318237136.html>

- _____ (2011): *¿Por qué el oro es verde, rojo y azul?* [en línea], actualizado 24 junio 2011 [Consulta: 26 noviembre 2017], disponible en <http://www.elmundo.es/elmundo/2011/06/24/nanotecnologia/1308903941.html>
- _____ (2012): *Nanotubos de carbono para el futuro de la electrónica del futuro.*[en línea], actualizado 2012 [Consulta: 3 noviembre 2017], disponible en <http://www.elmundo.es/elmundo/2012/01/09/ciencia/1326114025.html>
- LUQUE, José Carlos (2015*): Polietilenglicol: "la capa de invisibilidad" para las nanoparticulas.*[en línea], actualizado junio 2012 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <https://www.upo.es/moleqla/export/sites/moleqla/documentos/Numero_6.pdf>
- MACIP, Salvador (2012): *Què és el càncer i per què no hem de tenir-li por*, Badalona, Grup Cultura
- MANOPULO, Mariachiara (2016): *Giornata mondiale del tumore al polmone* [en línea], actualizado agosto 2016 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <http://www.mbamutua.org/lavoce/giornata-mondiale-tumore-al-polmone/>
- MARMOLEJO, Jennifer (2014): *Nanotubos de carbono* [en línea], actualizado octubre 2014 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <https://105marmolejojennifer.wordpress.com/2014/10/05/25/>
- MARQUEZ, Jairo et al. (2012): *Nanomedicina y Aplicaciones* [en línea], actualizado diciembre 2012 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <http://www.taringa.net/posts/salud-bienestar/16083689/Nanomedicina-y-Aplicaciones.html2 >
- MARROQUÍN, Adolfo (2013): *La naturaleza está en la nanotecnología* [en línea], actualizado abril 2013 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <http://blogs.hoy.s/ciencia-facil/2013/04/22/alas-de-mariposa-para-las-pantallas-electronicas/>
- MARTÍN, Daniel (2012): *Quantum dots, quizás el año que viene* [en línea], actualizado octubre 2012 [Consulta: 3 noviembre 2017], disponible en <https://quimicosonador.wordpress.com/2012/10/10/quantum-dots-quizas-el-ano-que-viene/>

- MATEO, Diego, et al. (2013): *Nanopartículas de oro: aplicaciones y citotoxicidad in vitro* [en línea], actualizado 25 julio 2013 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/ata/v21n2/v21n2a05.pdf>
- MILLA, Francisco (2016) *Ausencia de síntomas provoca que detección de cáncer de ovario se realice en fase 3 y 4; 80% difícil de curar* [en línea], actualizado febrero 2016 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <http://elpuntero.com.mx/n/10731>
- NÀVY, Cesare (2007): *Más nanotecnología contra el cáncer* [en línea], actualizado febrero 2007 [Consulta: 1 noviembre 2017], disponible en <https://nanotecnologia.fundaciontelefonica.com/2007/02/27/mas-nanomedicina-contra-el-cancer/>
- OLIVEIRA, Joana (2017): *Creando un 'chip' capaz de detectar el VIH una semana después de la infección* [en línea], actualizado febrero 2017 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <https://elpais.com/elpais/2017/02/15/ciencia/1487160059_216856.html>
- OROPESA, Reinier, et al.(2012*): Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas* [en línea], actualizado 2012 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/las-nanopart%C3%ADculas-como-portadores-de-f%C3%A1rmacos-caracter%C3%ADsticas-y-perspectivas>
- OTERO, A. (2016): *El cáncer de pulmón y la EPOC se tratarán en un futuro próximo con nanofármacos.* [en línea], actualizado enero 2016 [Consulta: 29 junio 2017], disponible en <http://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-cancer-pulmon-y-epoc-trataran-futuro-proximo-nanofarmacos-201601111329_noticia.html >
- Parc Científic de Barcelona (2017): *El Parc Científic de Barcelona engega la 13ª edició del programa BATX2LAB* [en línea], actualizado abril 2017 [Consulta: 13 mayo 2017], disponible en <http://www.pcb.ub.edu/portal/ca/noticies/-/noticia/not_el-parc-cientific-de-barcelona-engega-la-13a-edicio-programa-batx2lab>
- PÉREZ, David (2013): *Los cinco nanomateriales que pueden cambiar el mundo* [en línea], actualizado 1 mayo 2013 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en

<http://www.elconfidencial.com/tecnologia/2013-06-01/los-cinco-nanomateriales-que-pueden-cambiar-el-mundo_766824/>

- PUENTE, Javier (2015): *¿Qué es el cáncer y como se desarrolla?* [en línea], actualizado 23 marzo 2015 [Consulta: 29 enero 2017], disponible en <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- PULIDO, Juan (2008): *Nanotubos de carbono* [en línea], actualizado 25 febrero 2008 [Consulta: 24 junio 2017], disponible en <http://medmol.es/revisiones/49/>
- RUÍZ, Virginia (2013) *La radioterapia en el cáncer de mama* [en línea], actualizado diciembre 2013 [Consulta: 5 noviembre 2017], disponible en <http://talent.paperblog.com/la-radioterapia-en-el-cancer-de-mama-2364009/>
- SAMPEDRO, Javier (2017*): La principal causa del cáncer: el azar* [en línea], actualizado 25 marzo 2017 [Consulta: 5 febrero 2017], disponible en <http://elpais.com/elpais/2017/03/23/ciencia/1490286152_670447.html >
- SÁNCHEZ, Isabel (2014): *síntesis y caracterización de puntos cuánticos de CdSe con aplicaciones en celdas fotovoltaicas con configuración FTO/TiO2/CdSe/ZnS* [en línea], actualizado junio 2014 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://biblioteca.cio.mx/tesis/16203.pdf>
- Sociedad Española de Oncología Médica (2016): *El Cáncer en España 2016* [en línea], actualizado febrero 2016 [Consulta: 28 noviembre 2017], disponible en <https://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
- TAKEUCHI, Noboru (2009): *Nanociencia y nanotecnología. La construcción de un nuevo mundo átomo por átomo (La Ciencia Para Todos)* Fondo de Cultura Económica
- TEJADA, Lorena, et al. (2015): *Nanomedicina (I): una mirada a la medicina del futuro.*[en línea], actualizado 10 diciembre 2015 [Consulta: 27 junio 2017], disponible en <https://nanotecnologia.fundaciontelefonica.com/2015/12/10/nanomedicina-una-mirada-a-la-medicina-del-futuro-i/ >
- TIMÓN, Mónica (2017): *Descubren una nueva fuente del origen del cáncer: el azar* [en línea], actualizado 23 marzo 2017[Consulta: 20 mayo 2017], disponible en < http://www.elmundo.es/salud/2017/03/23/58d4201ae2704e18028 >

- VILLAFUERTE, Leopoldo (2017): *Nanotecnología Farmacéutica* [en línea], actualizado 2017 [Consulta: 26 junio 2017], disponible en <http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/9Villafuerte.pdf>