

Redes

Toxicidad de nanomateriales

El laboratorio SINANOTOX del CIATEJ, A.C.

Zaira Y. García Carvajal
Moisés Martínez Velázquez*

Resumen

Los nanomateriales son sustancias con un tamaño de partícula inferior a 100 nanómetros, de composición química variable y de origen natural o antropogénico. Debido a sus propiedades especiales, son ampliamente utilizados en un gran número de productos comerciales; no obstante, sus efectos en el ambiente y en los seres vivos no son del todo conocidos. En este sentido, el laboratorio SINANOTOX del CIATEJ, A.C., se ha enfocado en la evaluación *in vitro* de la toxicidad de nanomateriales, utilizando una serie de modelos biológicos. Estos estudios son importantes para determinar la seguridad y eficacia de los nanomateriales que se desarrollan actualmente.

Palabras clave: Nanomateriales; Evaluación toxicológica; Modelos biológicos.

Los nanomateriales son una clase diversa de sustancias que presentan componentes estructurales con un tamaño que varía entre 1 y 100 nanómetros (nm) en al menos una dimensión, y pueden tener un origen natural o antropogénico [1]. De acuerdo con su composición química, los nanomateriales pueden clasificarse en estructuras basadas en carbono, estructuras basadas en metales u óxidos metálicos, en puntos cuánticos, en dendrímeros o en nanomateriales compuestos [2]. Utilizando el diseño racional, las propiedades de los nanomateriales pueden ser moduladas a placer, mediante el control del tamaño, la forma, las condiciones de síntesis y la funcionalización respectiva. Estas nuevas propiedades (magnéticas, eléctricas, ópticas, mecánicas, catalíticas) son sustancialmente diferentes a las del material de partida [3].

Biotecnología Médica y Farmacéutica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Av. Normalistas 800, Col. Colinas de la Normal, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44270.

*Autor para la correspondencia: mmartinez@ciatej.mx

Los nanomateriales se utilizan para la elaboración de un gran número de productos comerciales, que cubren las necesidades de una amplia variedad de sectores como el aeroespacial, automotriz, químico, construcción, cosmético, electrónico, energía, ingenierías, ambiente, alimentos, medicina, seguridad y deportes, entre otros [4]. A pesar de su auge y de su incorporación en la vida cotidiana de los seres humanos, su impacto en el ambiente y en los seres vivos no es del todo conocido y continúa siendo materia de investigación.

Los nanomateriales, una vez producidos y utilizados, pueden degradarse y ser eliminados o bien, pueden ser vertidos al ambiente y acumularse en diferentes matrices ambientales, como el agua, aire, suelo y sedimentos, así como incorporarse en organismos biológicos de distintos grados de complejidad [1]. Ante tales escenarios, la disciplina de la nanotoxicología ha surgido como un medio para estudiar la toxicidad potencial de los nanomateriales en los sistemas biológicos y en el ambiente.

En México no existe un organismo oficial que regule y norme el uso y manejo de los nanomateriales. En respuesta a esta falta de normativa y con el fin último de determinar el riesgo implicado en el desarrollo, uso, evaluación de la exposición y el riesgo causado por los nanomateriales, se creó el Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales (SINANOTOX). Este sistema está integrado por

Tabla 1. Servicios nanotoxicológicos ofrecidos por el laboratorio SINANOTOX del CIATEJ, A.C.

Liofilización de muestras conteniendo nanomateriales (escala de laboratorio).
Evaluación <i>in vitro</i> (en muestras biológicas obtenidas de un repositorio) de la digestibilidad de nanomateriales.
Evaluación <i>ex vivo</i> (en muestras biológicas obtenidas de donador vivo) de la digestibilidad de nanomateriales.
Estudios de compatibilidad de nanomateriales en matrices farmacéuticas y alimentarias.
Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas vía oral conteniendo nanomateriales.
Prueba <i>in vitro</i> de permeabilidad gastrointestinal.
Caracterización fisicoquímica de nanomateriales.
Desarrollo de modelos celulares en 2D y 3D a medida para la evaluación de nanomateriales.
Determinación del tamaño y distribución de partícula.
Determinación del potencial zeta y movilidad electroforética de nanopartículas en suspensión.
Determinación del estado de agregación de nanopartículas metálicas en presencia de fluidos gastrointestinales simulados.
Determinación de citotoxicidad <i>in vitro</i> de nanopartículas metálicas.
Estabilización de nanopartículas de oro en matriz de pectina.

una red de diez laboratorios de diferentes instituciones de educación superior e investigación. La Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ, A.C.), cuenta con instalaciones que forman parte de la red de laboratorios del SINANOTOX. En el laboratorio participa un grupo multidisciplinario de investigadores. El laboratorio se enfoca principalmente en la evaluación *in vitro* de la toxicidad de nanomateriales. En la Tabla 1 se presentan los principales servicios nanotoxicológicos ofrecidos a la industria e instituciones interesadas. Adicionalmente, se contempla la formación de recursos humanos de alto nivel en disciplinas afines, la difusión y divulgación del conocimiento científico generado a la sociedad, la generación de propiedad intelectual y la transferencia del conocimiento [5].

Un ejemplo concreto de aplicación de la nanotoxicología en la medicina, y en el que nuestro grupo de investigación ha incursionado recientemente, es la evaluación de seguridad y eficacia de los nanomateriales en el área onco-

lógica. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el cáncer se define como un conjunto de enfermedades que pueden originarse en diferentes partes del cuerpo, cuando células anormales proliferan sin control, invaden los tejidos adyacentes y se propagan a otros órganos, a través de un proceso conocido como metástasis [6]. A nivel mundial, tan solo en el año 2020 se presentaron aproximadamente 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes por esta enfermedad, lo que permite dimensionar la gravedad de esta patología [7].

Las opciones de tratamiento del cáncer incluyen cirugía, medicamentos oncológicos y/o radioterapia, ya sean administradas por separado o en combinación, entre otras [6]. En la búsqueda constante de alternativas de tratamientos anti-cáncer, las nanociencias y la nanotecnología han encontrado un área de oportunidad en el campo de la oncología. En años recientes se ha desarrollado una gran variedad de nanopartículas metálicas (NPM) de oro, plata, zinc, cobre, titanio y platino, entre otras, con aplicaciones potenciales en el diagnóstico y

De tejidos vegetales

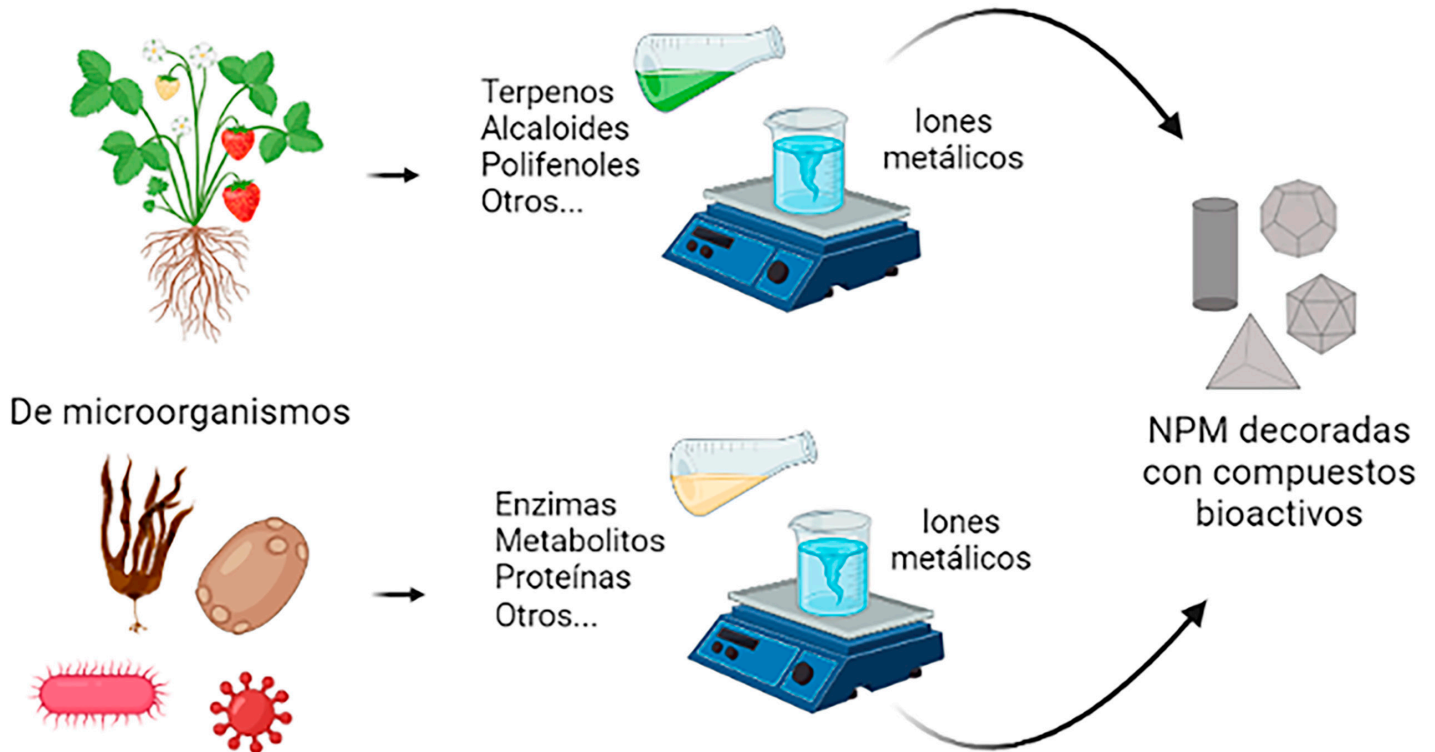


Figura 1. Representación esquemática de la biosíntesis de NPM utilizando extractos de tejidos vegetales o de microorganismos. Ilustración creada en BioRender.com.

tratamiento del cáncer [8]. Estas NPM pudieran presentar una actividad terapéutica por sí solas o pudieran mejorar la actividad, la estabilidad y/o el transporte de los compuestos antineoplásicos que se utilizan de manera convencional.

Entre los diferentes métodos de síntesis de NPM, resulta particularmente atractivo el de síntesis verde o biosíntesis, debido a que es económico, sustentable, confiable y eco-amigable, además de que no utiliza compuestos químicos tóxicos, ni temperatura y presión elevadas. Este método emplea microorganismos tales como hongos, algas y bacterias, así como extractos vegetales, polímeros naturales y proteínas (Figura 1). Las NPM sintetizadas por esta vía retienen en su superficie compuestos bioactivos importantes, tales como proteínas, incluyendo enzimas, polisacáridos, azúcares, amidas, cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos, así como varios fitoquímicos tales como

terpenos, alcaloides o polifenoles, incluyendo flavonoides, los cuales potencian los efectos biológicos de las NPM [8].

A pesar del enorme potencial de las NPM en el área oncológica, se hace necesario realizar estudios para evaluar su toxicidad en tejidos no diana, así como determinar *in vivo* su estabilidad, agregación, comportamiento, dosificación, ruta de administración y toxicocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción) [9]. Para resolver estas y otras interrogantes propias de la disciplina de la nanotecnología, se requiere evaluar estas NPM en sistemas biológicos que proporcionen información relevante sobre su seguridad, eficacia y riesgos.

En nuestro laboratorio se evalúan *in vitro* las NPM que se pretende tengan aplicaciones en el diagnóstico y terapéutica oncológica. Para este fin, el laboratorio cuenta con un amplio catálogo de líneas celulares, que representan los principales tipos de cáncer en el ser humano, a

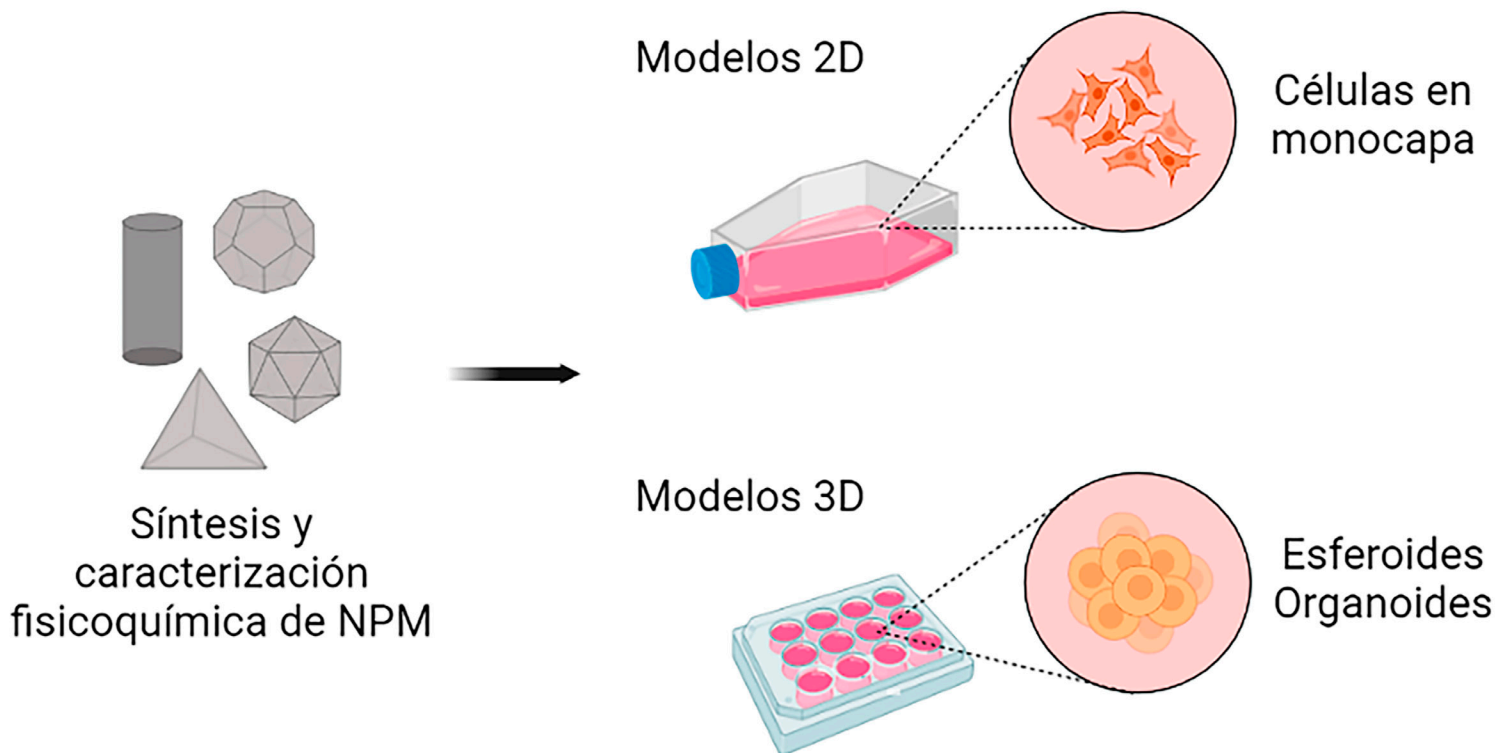


Figura 2. Evaluación in vitro de toxicidad de NPM. Ilustración creada en BioRender.com.

partir de las cuales se desarrollan los modelos bidimensionales y tridimensionales que emulan la enfermedad, y se evalúa una amplia variedad de parámetros biológicos (Figura 2). El laboratorio está abierto a empresas e instituciones académicas interesadas en la evaluación de nanomateriales para aplicaciones afines. **iBIO**

Referencias

- [1] Kabir, E., Kumar, V., Kim, K.-H., Yip, A.C.K. & Sohn, J.R. (2018). Environmental impacts of nanomaterials. *Journal of Environmental Management*. 225, 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.07.087>
- [2] U.S. Environmental Protection Agency (2017). Technical Fact Sheet-Nanomaterials. *United States Environmental Protection Agency*. Office of Land and Emergency Management. EPA 505-F-17-002. https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_emergingcontaminant_nanomaterials_jan2014_final.pdf
- [3] Baig, N., Kammakakam, I. & Falath, W. (2021). Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*. 2, 1821-1871. <https://doi.org/10.1039/D0MA00807A>
- [4] Dolez, P.I. (2015). Chapter 1.1.-Nanomaterials Definitions, Classifications, and Applications. In *Nanoengineering* (pp. 3-40). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62747-6.00001-4>
- [5] Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales. (2021). *Red de Laboratorios*. <https://sinanotox.com/>
- [6] Organización Mundial de la Salud. (2023). *Cáncer*. https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
- [7] Sung, H., Ferlay J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [8] Andleeb, A., Andleeb, A., Asghar, S., Zaman, G., Tariq, M., Mehmood, A., Nadeem, M., Hano, C., Lorenzo, J.M. & Abbasi, B.H. (2021). A systematic review of biosynthesized metallic nanoparticles as a promising anti-cancer-strategy. *Cancers*. 13(11), 2818. <https://doi.org/10.3390/cancers13112818>
- [9] Tinajero-Díaz, E., Salado-Leza, D., Gonzalez, C., Martínez, V.M., López, Z., Bravo-Madrigal, J., Knauth, P., Flores-Hernández, F.Y., Herrera-Rodríguez, S.E., Navarro, R.E., Cabrera-Wrooman, A., Krötzsch, E., García, C.Z.Y. & Hernández-Gutiérrez, R. (2021). Green metallic nanoparticles for cancer therapy: evaluation models and cancer applications. *Pharmaceutics*. 13(10), 1719. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101719>