

¿A qué sabe esta manzana?

Lo 'nano'

En este libro vamos a descubrir qué es la nanomedicina, para qué se usa y cómo; lo más probable es que ya la hayas utilizado, aunque no lo sepas.

¿Qué es entonces la nanomedicina? Podemos encontrar muchas definiciones, pero quizás la más sencilla es también la más útil: la nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología a problemas biomédicos. Otra definición un poco más elaborada sería la de la European Science Foundation, según la cual la nanomedicina consiste en el uso de la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como para aumentar nuestro conocimiento de la fisiopatología asociada, siendo el objetivo último mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Como se puede ver, ambas definiciones hacen referencia a la nanotecnología. Como si se tratara de una muñeca rusa de definiciones, la nanotecnología se puede definir como la producción, manipulación y aplicación de materiales en la escala nanométrica: 1 nanómetro equivale a $1 \cdot 10^{-9}$ m. A estas escalas es difícil hacerse una idea de cómo de pequeña es esa

magnitud. A modo de ejemplo, si el diámetro de una canica fuera de 1 nm, en comparación, el diámetro de la Tierra sería de 1 m. Si arrancáramos un pelo de la cabeza, este mediría aproximadamente 100.000 nm de ancho. Y un último ejemplo: 1 nm es lo que crecen las uñas de una persona en un segundo.

¿Cuál es el límite de tamaño para considerar a un material como nanotecnología? ¿Un material de 250 nm es nanotecnología? Responder a esta pregunta es más difícil de lo que parece, pero el consenso mayoritario se inclina a que se puede considerar nanotecnología si el material presenta, al menos, una dimensión nanométrica, siendo esta la responsable de las propiedades especiales de dicho material, ya sea un tamaño de 10 nm, 100 nm o 250 nm. Estas definiciones nos hablan también de los protagonistas de este libro, los materiales que presentan una escala nanométrica, es decir, los nanomateriales. Volviendo a la primera definición, podríamos decir también que la nanomedicina consiste en el uso de nanomateriales para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Los nanomateriales

El uso de nanomateriales se remonta al antiguo Egipto y a China donde, aun sin saberlo, se empleaban nanomateriales: por ejemplo, de oro, en cosmética o en tratamientos medicinales. También era frecuente su uso decorativo: son bien conocidos ejemplos como la copa de Licurgo o las espadas de Damasco. La primera se trata de una copa romana del siglo IV, que actualmente se encuentra en el Museo Británico, y que es el ejemplo más antiguo que se conoce de vidrio dicróico (en dos colores)¹. El análisis mediante microscopía electrónica y rayos X desveló la presencia de nanomateriales de entre

1. Si se realiza una búsqueda en internet se puede ver una copa muy ornamentada que, según la dirección de la luz, tiene un color verde intenso si se ilumina desde fuera o rojo púrpura si se ilumina desde su interior.

50 nm y 100 nm de tamaño, compuestos por una aleación de plata y oro. De esta forma, cuando la copa se ilumina desde fuera se obtiene un color verde que se debe, principalmente, a la dispersión de la luz. Sin embargo, cuando se ilumina desde dentro, al atravesar dichos nanomateriales se produce una absorción responsable del color rojo púrpura.

En cuanto a las espadas de Damasco, estas fueron muy apreciadas en la antigüedad al presentar una gran resistencia y, al mismo tiempo, un peso muy reducido en comparación con otros aceros de la época. Ahora sabemos que la causa de tales propiedades es la presencia de nanotubos de carbono en la aleación; por la misma razón existen ya bicicletas cuyo marco lleva también nanotubos de carbono “dispersos” en la aleación, proporcionando gran resistencia y manteniendo un peso reducido.

En la actualidad, las aplicaciones de los nanomateriales se extienden prácticamente a todos los ámbitos, desde la alimentación, la catálisis o la generación de energía hasta la electrónica y la lucha contra el cambio climático. De hecho, en muchos de esos campos, el uso de los nanomateriales tiene una tradición y un número de ejemplos más numeroso que en el caso de la nanomedicina, que ha tenido un desarrollo más reciente y, en cierta medida, más lento por la complejidad del área.

Los nanomateriales presentan una característica única, que es la responsable de todo un campo de investigación y de su aplicación clínica en la nanomedicina. Esa característica se resume en que el tamaño importa, lo que se refleja en dos aspectos: los efectos cuánticos y la relación superficie-volumen.

Efectos cuánticos

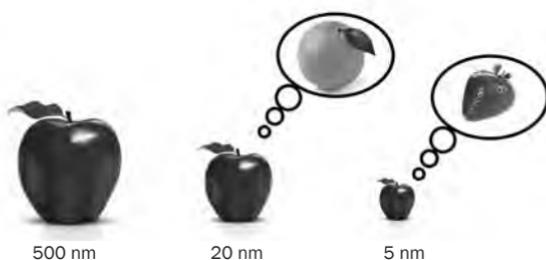
Estos derivan del hecho de confinar los electrones de la materia en un tamaño extremadamente pequeño; en esa situación, los efectos cuánticos dominan el comportamiento de ese nanomaterial, algo que no se observa en el mismo material en la

escala de los micrómetros. En un material microscópico (o mayor) las propiedades que se advierten son la media de todos los efectos cuánticos de todos los átomos que constituyen el material. Sin embargo, cuando el material se hace más y más pequeño, llega un punto en el que esa media de contribuciones deja de funcionar y lo que se tiene es el comportamiento concreto de un pequeño (en comparación) número de átomos, comportamiento que puede ser muy diferente.

Pero ¿qué significa que los efectos cuánticos dominan el comportamiento de muchos nanomateriales? Imaginemos que tenemos una manzana de tamaño macroscópico; si la mordemos, la manzana sabrá... a manzana, pocas sorpresas ahí (también puede que no sepa a nada, pero esa es otra historia). Ahora, imaginemos que somos capaces de crear una nanomanzana (lo sé, hace falta mucha imaginación), que además podemos hacerla de distintos tamaños: 500 nm, 20 nm y 5 nm. Ahora pasamos a probar la manzana de 500 nm y nos sabe a manzana, bien, pero pasamos a la de 20 nm y resulta que no sabe a manzana, ¡sino a naranja! Por último, catamos la de 5 nm y ¡nos sabe a fresa! Solo por el hecho de tener manzanas de distinto tamaño nanométrico, una de sus propiedades, el sabor en este caso, podría cambiar completamente de una a otra (figura 1).

FIGURA 1

¿A qué sabe una nanomanzana?



Este ejemplo, obviamente irreal, sirve para explicar de forma simple lo más importante en un nanomaterial: sus propiedades varían en función del tamaño. Es decir, una o varias de sus propiedades son completamente distintas según el tamaño del material, aunque la composición química sea idéntica. Solo en esta escala de la materia ocurre un fenómeno de este tipo. Este efecto, debido al tamaño, se observa en una gran variedad de propiedades: ópticas, magnéticas, eléctricas, etc. Por ejemplo, un compuesto fluorescente es aquel que al ser iluminado con luz de una determinada longitud de onda (de un determinado color) emite luz de una longitud de onda mayor (luz de otro color). Al usar compuestos químicos “tradicionales”, ya sean moléculas pequeñas o proteínas, la única forma de cambiar el color de la luz que emiten es cambiando la composición química del compuesto, es decir, convertirlo en un compuesto químico distinto. Sin embargo, si ahora pensamos en nanomateriales fluorescentes, es posible obtener toda una gama de colores usando un mismo nanomaterial, con la misma composición química, en los que únicamente vamos variando el tamaño del nanomaterial. A veces, ese cambio puede ser nanómetro a nanómetro, de manera que, en función del tamaño, la luz emitida por el nanomaterial cambia.

Las aplicaciones de una propiedad como esta son enormes, por ejemplo, en diagnóstico. Como veremos en capítulos posteriores, se pueden desarrollar nanomateriales fluorescentes cuya señal cambie en presencia de una molécula en concreto; si esta es un marcador de una determinada enfermedad, ese cambio de color de fluorescencia, solo por el tamaño, nos sirve para diagnosticar de forma no invasiva esa enfermedad.

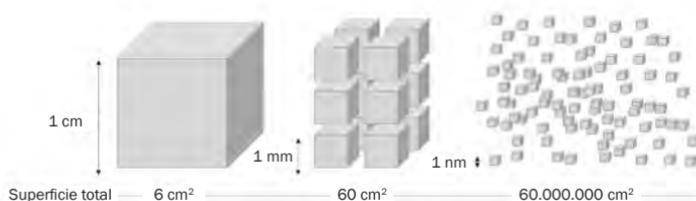
Relación superficie-volumen

Este hecho está presente en todos los materiales que tienen una escala nanométrica, mientras que los efectos cuánticos

suelen ser importantes solo en aquellos nanomateriales en cuyo núcleo hay algún elemento metálico. En este sentido, la variación de la relación superficie-volumen es de la mayor importancia en nanomedicina. Pero ¿qué significa que cambie esa relación? La respuesta aparece en la figura 2: imaginemos un cubo de 1 cm de lado; en ese caso, la superficie total es de 6 cm^2 . Si dividimos ese cubo en cubos iguales de 1 mm de lado, ahora la superficie total es de 60 cm^2 . Por último, llegamos a la nanoescala, con cubos de 1 nm de lado; ahora, el cálculo nos da una superficie de... ¡ $60.000.000 \text{ cm}^2$!

FIGURA 2

Cambio en la superficie total al ir de la escala macroscópica a la nanoescala.



Este aumento brutal de la superficie significa que en el nanomaterial con 1 nm de lado, aproximadamente el 99% de los átomos que lo forman están en la superficie, en lugar de en el interior del material, como ocurre con el cubo de 1 cm de lado. Este hecho tiene consecuencias dramáticas en la mayoría de las propiedades de los nanomateriales. Para empezar, los átomos en la superficie de un material son menos estables que en su interior, por lo que aumenta su reactividad, una de las razones por las que se usan en catálisis. Además, pensando en nanomedicina, tenemos a nuestra disposición una superficie mucho mayor para añadir moléculas sobre ella, que nos permitan transportar un fármaco o mejorar un diagnóstico, entre otras cosas. Aplicando este efecto a nuestro ejemplo de la manzana, al pasar a la nanomanzana

tendríamos sabores inesperados; sin embargo, el 99% de la manzana sería piel, por lo que no parece que compense.

El hecho de que el tamaño sea una variable importante para las propiedades de un nanomaterial hace que la cantidad de nanomateriales sea enorme. A la hora de hablar de un nanomaterial, de sus aplicaciones, de su posible toxicidad, etc., no vale solo con tener en cuenta su composición química, sino también otra serie de características, principalmente su tamaño y su composición superficial. Es decir, no tiene nada que ver, por ejemplo, un nanomaterial de óxido de hierro de 5 nm de tamaño y con moléculas de ácido cítrico en su superficie con uno, también de óxido de hierro, pero de 50 nm de tamaño y ácido oleico en la superficie. Estas variables extras que presenta un nanomaterial son, a la vez, una ventaja —mayor número de aplicaciones— y un problema —mayor número de variables que controlar para su uso en pacientes—.

¿Qué aspecto tiene un nanomaterial?

Los nanomateriales se presentan en una gran variedad de formas y de “estructuras”. Como veremos, en nanomedicina se emplean nanomateriales con un núcleo metálico y un recubrimiento orgánico; también otros formados por un núcleo y un recubrimiento en forma de coraza o concha, mientras que los hay que presentan estructuras aún más complejas combinando el uso de moléculas pequeñas, polímeros (compuestos de gran tamaño formados por la repetición una misma molécula) y zonas del nanomaterial con carácter hidrófilo (con afinidad por el agua) y otras con carácter hidrófobo (que repelen el agua).

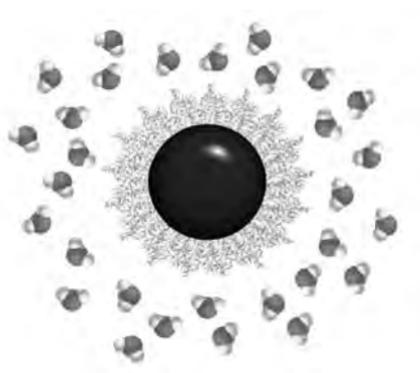
A pesar de poder presentarse en forma de cilindros, discos, estrellas o cubos, por citar solo algunos ejemplos, la forma más habitual es, con mucho, la esférica, lo que se conoce como *nanopartículas*. En este libro emplearemos indistintamente los términos “nanomaterial” y “nanopartícula”, aunque hay que

ser conscientes de que no siempre son equivalentes y que, en cualquier caso, toda nanopartícula es un nanomaterial, pero al contrario no siempre tiene que ser así.

En su forma más sencilla, una nanopartícula está formada por un núcleo, que suele tener alguna propiedad fisicoquímica interesante, y un recubrimiento, que es el que da estabilidad coloidal a las nanopartículas, ya que los nanomateriales, en la práctica totalidad de usos en nanomedicina, son coloides. Es decir, están formados por una fase continua (agua o algún tampón) y una fase dispersa que son las propias nanopartículas. Por esta razón, ese recubrimiento que rodea el núcleo de las nanopartículas debe ser hidrófilo (si pensamos en nanomedicina) y, de esa forma, conseguir que las nanopartículas sean estables en el medio acuoso (figura 3).

FIGURA 3

Esquema general de una nanopartícula en agua, incluyendo un núcleo y un recubrimiento orgánico, rodeada de moléculas de agua (no a escala).



Puesto que este apartado está centrado en el aspecto de los nanomateriales es necesario mencionar, aunque sea una pincelada, la técnica más importante para observar dicho aspecto. De la larga lista de técnicas que se usan para estudiar

los nanomateriales, una de las más importantes es la microscopía electrónica, en todas sus variantes. Un microscopio electrónico es parecido a uno óptico, pero en lugar de usar luz para iluminar el objeto a estudiar, lo que se emplea es un chorro de electrones en el vacío.

Como puede intuirse, la tecnología para conseguir eso no es trivial y, desde luego, explicar esta técnica está fuera del objetivo de este libro. Aquí solo vamos a destacar que la microscopía electrónica permite ver la forma del núcleo de los nanomateriales, estudiar su composición, medir su tamaño y ver si están agregados o no (entre otras cosas). En la figura 4 se muestra un ejemplo del tipo de imágenes que se generan, y que corresponden a nanopartículas de óxido de hierro y de oro, dos de los nanomateriales más utilizados en nanomedicina. En la técnica de microscopía electrónica lo que vemos es la “sombra” de las nanopartículas que se están estudiando. Al llegar el haz de electrones, aquellos átomos más pesados son capaces de desviarlos, creando una zona oscura allí donde no llega el electrón. De esta forma, observar elementos como los metales es relativamente fácil, mientras que para otros más ligeros, como el carbono, la situación es más complicada, aunque no imposible.

FIGURA 4

Imágenes de microscopía electrónica de nanopartículas de óxido de hierro (izquierda) y de oro (derecha). La barra al pie de cada imagen equivale a un tamaño de 20 nm.

