



EL PAPEL DE LO INFINITAMENTE PEQUEÑO ES INFINITAMENTE GRANDE

El papel de lo infinitamente pequeño es infinitamente grande

La nanotecnología permite manipular la materia a escala nanométrica, incluso átomo a átomo. Diversas empresas españolas han comenzado a desarrollar aplicaciones en este campo que van desde la fabricación de nanomateriales basados en grafeno, hasta el transporte de fármacos y el diagnóstico mediante nanosensores.

La promesa de la nanotecnología

Decía Louis Pasteur que “el papel de lo infinitamente pequeño es infinitamente grande”. La nanotecnología es la ciencia que nos permite manipular la materia en la escala nanométrica (de 1 a 100 nm), es decir, en la atómica, molecular o supramolecular. El concepto fue avanzado por el físico Richard Feynman en una célebre conferencia que impartió en 1959 titulada “There’s Plenty of Room at the Bottom”,¹ en la que describió la posibilidad de la síntesis mediante la manipulación directa de los átomos. La nanotecnología aprovecha los cambios que se producen en las propiedades físico-químicas de los materiales cuando se manipulan a escala nanométrica. En la región de lo muy pequeño, las leyes de la física clásica dejan paso a las de la mecánica cuántica y, con ello, se hace posible lo “imposible” a escala macroscópica. A esta escala es posible producir cambios drásticos en

las propiedades de un material, tales como su conductividad —por ejemplo, un material pasa de aislante a conductor eléctrico—, o su lipofilicidad, por ejemplo, un material pasa de ser repelido a tener afinidad por los lípidos.

La capacidad de manipular la materia a escala nanométrica, llegando incluso a operar átomo a átomo, abre tantas posibilidades como pueda imaginar la mente

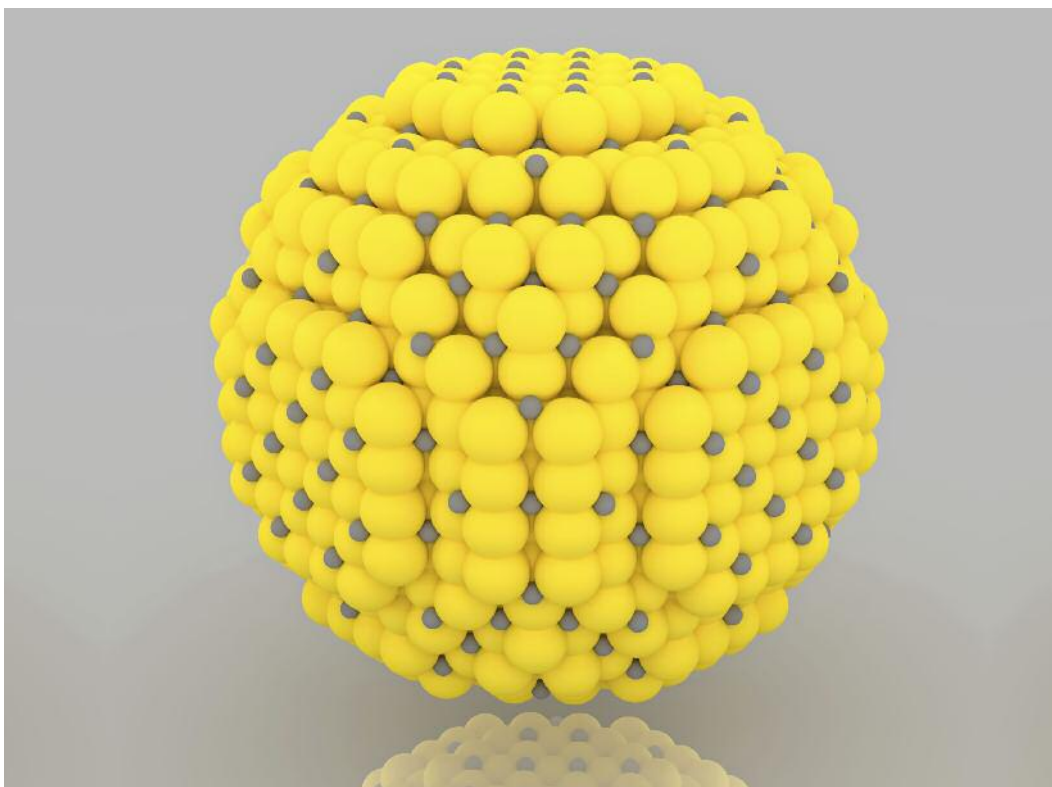
La nanotecnología es la ciencia que nos permite manipular la materia en la escala atómica, molecular o supramolecular, es decir, en la de los 100 nanómetros o menos.

humana. **Una de las ideas más radicales es el *constructor universal*. Formulada por John Von Neumann en los años 40, la idea es desarrollar nanorobots auto-ensamblados, capaces de construir copias idénticas de sí mismos.** Estos nanorobots, trabajarían a escala atómica con un ínfimo consumo de energía y sin intervención humana. En los años 90, K. Eric Drexler² trasladó este concepto a lo que denominó el “ensamblador molecular”, que consistiría en nanorobots que pueden conducir reacciones químicas posicionando moléculas reactivas con precisión atómica.

En el futuro nuestra tecnología podría ser lo suficientemente poderosa como para imprimir órganos vitales, alimentos de primera necesidad e incluso nano-

¹ El título podría traducirse por “Hay mucho espacio al fondo”.

² K. E. Drexler (1992). Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation.



máquinas del tamaño de glóbulos rojos que serían capaces de mantenernos jóvenes y saludables desde el interior de nuestro organismo.

Hacer realidad la promesa de la nanotecnología exige una aproximación multidisciplinar y el dominio de las aplicaciones más complejas, lo cual probablemente requerirá de plazos de maduración muy largos. Fue el gobierno federal de los EE.UU., tras un ejercicio de prospectiva de la National Science Foundation realizado durante el gobierno del presidente Clinton, el que lanzó la **National Nanotechnology Initiative** (Iniciativa Nacional de Nanotecnología) en la década de los años 90, programa al que destina anualmente 1.800 millones de dólares. En Europa el programa H2020, lanzado en 2014 y que estará vigente hasta 2020, ha presupuestado 561,8 millones de euros a la convocatoria de Nanotecnologías, Materiales Avanzados y Fabricación y Procesamiento Avanzado.³

Nuevos materiales

Si bien la nanotecnología resuena como una apuesta futurista, ya se han desarrollado aplicaciones prácticas en este campo. En un número anterior del boletín 'Transferencia' (nº 4, mayo de 2014) entrevistamos al investigador español Javier García Martínez, experto en nanotecnología y fundador de la empresa Rive Technology. Las nanotecnologías que comercializa esta empresa suponen una sensible mejora con respecto a los catalizadores tradicionalmente empleados para producir combustibles derivados del petróleo.

³ Comisión Europea. Work Programme 2016-2017 5.ii. Nanotechnologies, Advanced Materials, Biotechnology and Advanced Manufacturing and Processing http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2016_2017/main/h2020-wp1617-leit-nmp_en.pdf#page=27

Varias empresas españolas están explorando las posibilidades que ofrece el grafeno, un material formado por carbono puro dispuesto en un patrón regular hexagonal. Tiene varias propiedades muy atractivas, tales como su extraordinaria ligereza y resistencia, su alta conductividad térmica y eléctrica, y su capacidad de reaccionar químicamente con otras sustancias, lo cual permite producir nuevos compuestos con diferentes propiedades. Entre las empresas españolas que han apostado por este nuevo material podemos citar a Graphenea, de San Sebastián (www.graphenea.com), que suministra grafenos, óxidos de grafeno y películas de CVD.⁴ En este campo opera también GnanoMat (www.gnanomat.com), una spin-off del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ubicada en el Parque Científico de Madrid, que desarrolla una tecnología propietaria para producir nanomateriales basados en grafeno mediante un procedimiento que tiene la ventaja de no ser contaminante. Además se trata de una tecnología muy versátil, ya que el grafeno puede combinarse con otro tipo de moléculas y nanopartículas, ser modificado de forma muy precisa para conferirle nuevas propiedades y ser integrado en distintas matrices. Gnanomat está explorando diversas aplicaciones, pero una destacada es la acumulación de energía. Por último, la también madrileña NanoInnova (www.nanoinnova.com) está desarrollando tecnologías de superficies nanoestructuradas a partir de nanoplacas de grafeno y óxidos de grafeno para grupos de investigación que exploran nuevas fronteras de la nanotecnología.

Algunas empresas españolas han desarrollado soluciones de ingeniería para fabricar nanopartículas o nanomateriales. La sevillana Ingeniatics Tecnologías (www.ingeniatics.com) ha desarrollado nebulizadores y métodos de microencapsulación de los que son propietarios bajo las marcas registradas Flow Focusing® y Flow Blurring®, y que tienen un amplio abanico de aplicaciones en las industrias alimentaria, farmacéutica, biotecnológica o de climatización, entre otras. YFlow (www.yflow.com), en Málaga, ha desarrollado tecnologías de 'electrorrociado' coaxial y 'electrohilado' (en inglés *coaxial electrospray* y *electrospinning* respectivamente) que permiten la fabricación de nano y micromateriales poliméricos e hidridos con aplicaciones en múltiples campos como la medicina, la cosmética, la química, el sector alimentario, el textil o el aeroespacial.

Transporte de fármacos

En el ámbito de la medicina, la nanotecnología permite desarrollar aplicaciones que abordan algunos de los problemas que afronta el desarrollo farmacéutico. Las más avanzadas han surgido en la **vehiculización de fármacos para acercar la acción del fármaco a su diana. Un fármaco asociado a una nanopartícula podría, por ejemplo, atravesar la membrana de una célula para acceder a una diana intracelular o la barrera hematoencefálica⁵ para llegar al cerebro y actuar contra determinadas enfermedades cerebrales.** En definitiva, las nanopartículas podrían ayudar a ampliar la ventana terapéutica de determinados fármacos, ya facilitando el transporte y concentración en el lugar de acción evitando toxicidades inespecíficas en tejidos sanos, ya reduciendo la dosis necesaria para obtener una respuesta terapéutica.

⁵ La barrera hematoencefálica es una formación densa de células endoteliales y gliales entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. La barrera impide que muchas sustancias tóxicas la atraviesen pero también dificulta el paso de compuestos farmacológicos.

Pese a que la propuesta de la Nanomedicina es atractiva a priori, la insuficiente experiencia sobre su seguridad limita los avances. Una de las preocupaciones es que las nanopartículas no se degraden y se acumulen causando potenciales toxicidades a largo plazo. Se ha demostrado que el sistema inmune puede reconocer

las nanopartículas y que la severidad de la reacción inmunitaria depende de las características de las mismas. Por ejemplo, la reacción es mayor cuanto menor es la dimensión de las nanopartículas. Otros parámetros relevantes son la composición química y la forma. Por ejemplo, nanopartículas con forma tubular tienen una mayor toxicidad que las de forma esférica, y nanopartículas con carga eléctrica positiva resultan moderadamente más tóxicas que las de carga negativa.

En España el sector público lideró la creación de la **Plataforma Española de Na-**

nomedicina (www.nanomedspain.net) en 2005, que integra a grupos académicos, hospitalarios, compañías y administraciones públicas con el fin de impulsar una estrategia común en este campo desde una aproximación multidisciplinar. La plataforma está coordinada por Josep Samitier, director del Instituto de Bioingeniería de Cataluña, un investigador especializado en la nanotecnología para aplicaciones biomédicas. Diversos centros tecnológicos, además del mencionado IBEC, participan en esta plataforma, como NanoMol, Gaiker, Ikerlan, el Institut Català de Nanotecnologia, L'urederra e Inbiomed, lo que permite fortalecer las aproximaciones multidisciplinarias que requiere el desarrollo de la Nanomedicina.

Varias empresas también participan en la plataforma ofreciendo sus servicios, o desarrollando productos propietarios. En una fase muy avanzada de desarrollo clínico **podemos destacar la hispanobritánica Midatech, cuyas nanopartículas de oro (material biocompatible que no activa la respuesta inmune) recubiertas de carbohidratos conjugadas con fármacos, permiten transportar el principio activo al interior de la célula y aumentar su afinidad por la diana farmacéutica, entre otras ventajas.** La empresa ha llevado varios desarrollos a fases clínicas. En concreto, actualmente tienen dos fármacos en fase 2, el MTX110 para el tratamiento de gliomas pontinos intrínsecos difusos y Midaform®, una formulación de insulina en láminas sutiles que permiten su administración por vía transbucal. Midatech opera en Bilbao una planta de fabricación de nanopartículas propia. Posiblemente sea la primera de este tipo autorizada en Europa para producir bajo normas correctas de fabricación.

Otras empresas están desarrollando aplicaciones en el transporte de fármacos. En Noáin, Navarra, BioNanoplus (www.bionanoplus.com) desarrolla las plataformas poliméricas para el transporte de fármacos Nano-GES, que tiene una elevada adhesividad para maximizar el contacto prolongado con piel y mucosas, aumentando la disponibilidad del fármaco, y SANP, sistemas de nanopartículas autoensamblables que emplean zeína, una proteína derivada del maíz.

Las nanopartículas podrían ayudar a ampliar la ventana terapéutica de determinados fármacos, ya facilitando el transporte al lugar de acción evitando toxicidades inespecíficas, ya reduciendo la dosis con la que se puede obtener una respuesta terapéutica.

Nanobiosensores

Otra aplicación relevante de la nanotecnología es el campo de los biosensores para uso médico. Nanoimmunotech (www.nanoimmunotech.eu), con instalaciones en Vigo y Zaragoza, y experta en bioconjugación, desarrolla nanobiosensores con aplicaciones en dispositivos point-of-care⁶ para diagnóstico o detección de patógenos y contaminantes, y ofrece servicios de caracterización de sistemas nanométricos y estudios de nanotoxicidad. En el campo de los nanosensores para aplicaciones médicas también opera la guipuzcoana Sensia (www.sensia.es). Esta spin-off del Centro Nacional de Microelectrónica del CSIC, con inversión de la División de Componentes de Mondragón, desarrolla sensores de oro cuya superficie se ha modificado con grafeno o gel de sílice y que se incorporan a equipos de resonancia de plasmones superficiales.⁸ Sus aplicaciones incluyen el estudio de interacciones biomoleculares (por ejemplo anticuerpo-antígeno, receptor-ligando, receptor-hormona, etc.).

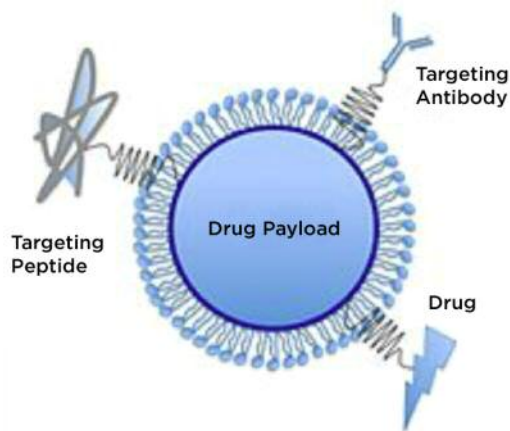


Ilustración 1. Esquema de una nanopartícula lipídica sólida a la que se pueden conjugar fármacos, anticuerpos o péptidos con afinidad por un determinado ligando.⁷

El desarrollo de la nanotecnología nos conduce a un futuro escenario de abundancia porque nos permitirá afrontar retos inalcanzables para la tecnología actual. Gracias a ella seremos capaces de controlar la materia átomo a átomo. **Además de las aplicaciones en la electrónica y la fabricación de bienes de consumo**, que apenas hemos insinuado en este artículo, **la nanotecnología puede proporcionarnos fármacos más eficaces con toxicidad más reducida o dispositivos de diagnóstico que ofrezcan mayor sensibilidad y especificidad que los métodos convencionales**, e incluso la posibilidad de monitorizar a los pacientes en tiempo real. Podemos encontrarnos en ciernes de la próxima revolución tecnológica e industrial. Hacer realidad esta oportunidad, sin embargo, exigirá atraer mayores recursos a las empresas que han iniciado aventuras empresariales en un campo tan incipiente. Una apuesta más decidida de las administraciones públicas, de dimensiones parecidas a las que ha comprometido el gobierno de los EE.UU., mediante instrumentos adecuados para estimular la inversión en empresas y ayudas directas a la investigación básica, abonaría el terreno para un despegue de un sector donde aún podemos llegar a tiempo para competir en primera línea.

⁶ Dispositivos point-of-care, en inglés, lugar de atención, son aquellos que permiten realizar un diagnóstico en el mismo lugar donde se obtiene la muestra.

⁷ Ligando, en bioquímica, es una sustancia que forma un complejo con una molécula. Ejemplos pueden ser el sustrato de una enzima, un patógeno al que reconoce un anticuerpo o el oxígeno al que se une la hemoglobina.

⁸ Resonancia por plasmones superficiales es una técnica que permite estudiar los mecanismos y la cinética de los enlaces entre ligandos y receptores. La técnica aprovecha una propiedad de los plasmones que ocurren en la interfaz entre un dieléctrico y un metal y que quedan confinados en la superficie formando un 'polaritón' (una cuasipartícula resultado del fuerte acoplamiento de ondas electromagnéticas con una onda de polarización eléctrica o magnética) cuando interactúan con la luz.