CUARTA SESIÓN

NANOTECNOLOGÍA

El impacto potencial de las nanotecnologías y las nanopartículas para la salud humana

William Waissmann [46,47]

Resumen: Los nanomateriales pueden tener diferentes propiedades a las del mismo material en mayor escala. Esto permite el uso en diversas ramas de la producción, con un papel especial en la industria de la salud, como en sensores para el diagnóstico y recubrimiento de fármacos para drug delivery. Diferentes propiedades del mismo material, determinadas por la escala, podrán determinar diferentes toxicidades. De hecho, ya conocemos algunos efectos tóxicos celulares, tales como la producción de radicales libres y en los sistemas cardiovascular y respiratorio, en la piel y otros órganos por ciertos nanomateriales, incluyendo nanopartículas presentes en el smog. En este trabajo, una revisión integradora tiene como objetivo presentar estos temas en general, destacando que los nanomateriales están cada vez más presentes en los productos utilizados en la vida cotidiana.

Summary: Nanomaterials may have different properties than the same materials at larger scales. This allows use in various branches of production, with a special role in the healthcare industry, such as sensors for diagnosis and drug coating for drug delivery. Different properties of the material depend on the scale, may determine different toxicities. In fact, we already know some cellular toxic effects such as the production of free radicals, and in cardiovascular, respiratory, skin and other systems and organs by certain nanomaterials, including nanoparticles in smog. In this work integrative review aims to present these issues in general, noting that nanomaterials are increasingly present in products used in everyday life.

1. Introducción

En nanoescala, los compuestos pueden presentar diferentes propiedades de las que los mismos poseen en escalas más grandes. Una mayor cantidad relativa de átomos es de superficie y es mayor el área de superficie para una misma masa (relación área de superficie/masa), permitiendo una mayor reactividad química. Las dimensiones diminutas pueden facilitar que los efectos

46 Investigador senior
Centro de Estudios de la Salud del Trabajador y Ecología Humana
Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca / Fundación Oswaldo Cruz - Brasil
waissman@ensp.fiocruz.br
47 Miembro Titular, Academia de Medicina del Estado de Río de Janeiro

cuánticos puedan actuar, cambiando el comportamiento óptico, eléctrico, magnético, etc. de los materiales. De esta forma, incluso materiales casi inertes en algunos medios, pueden presentar una considerable reactividad cuando se utiliza en nanoescala (The Royal Society, 2004; Whiteside & Love, 2008;). Los nanomateriales pueden ser moldeados a fin de conferir la mejor relación entre la masa y la resistencia, mayor solubilidad, adhesividad, levedad y resistencia mecánica y térmica. Han sido utilizados en casi todas las ramas de la industria, especialmente en la electrónica, de sensores, cosmética y farmacéutica, ésta, especialmente en el revestimiento de los principios activos de fármacos para *drug delivery* (The Royal Society, 2004).

2. Métodos

Se realizó una revisión integradora en las bases de datos científicos y en órganos de investigación, en portugués, español, francés e inglés, para presentar algunas de las principales implicaciones para la salud de las nanotecnololgías y los nanomateriales.

3. Resultados

3.1. Nanopartículas naturales, nanopartículas y nanomateriales antropogénicos

Las nanopartículas son nano-objetos con las tres dimensiones externas en nanoescala y los nanomateriales tienen cualquiera de las dimensiones externas en nanoescala o estructura interna o externa en nanoescala (ISO/TS 80004-1: 2010). En este texto, a menos que se quiera explicar nanomateriales como producto intencional humano, y cuando la referencia fuera la diferencia entre ambas dimensiones, se utilizará el término nanopartículas para referirse a las dos en forma más general. El aire que respiramos contiene alrededor de 70 a 80% del número de sus partículas a nanoescala. Parte de estas partículas tienen origen natural, parte antropogénico (Van Dingenen et al., 2004). El ser humano convive con nanopartículas y las respira desde su origen. Los virus, las partículas biogénicas, la ferritina, las partículas procedentes de los incendios forestales y erupciones volcánicas, la contaminación atmosférica, pueden ser nanoescalares y forman parte del medio en el que se dio el proceso evolutivo humano y puede haber influido en él (Bastús et al., 2008). Destacamos algunos nanomateriales producidos intencionalmente por el hombre. Los liposomas son nanovesículas compuestas de bicapas fosfolípídicas. En general son biocompatibles y de toxicidad baja, dependiendo de la composición, de sus portadores y de los grupos funcionales y compuestos relacionados con ellas. Los puntos cuánticos son nanocristales que exhiben propiedades que dependen de sus tamaños en función de los efectos del confinamiento cuántico de los estados electrónicos. Emiten luminosidad espontánea, diferente según las dimensiones (ISO/TS 27687: 2008), lo que hace que sus aplicabilidades sean múltiples, incluso como marcadores celulares. Los nanotubos de carbono (CNT) y los fullerenos son alótropos de carbono. El CNT puede ser entendido como capas monomoleculares encurvadas, como formando tubos de grafeno monomoleculares, incluyendo los formados por pared única y paredes múltiples. Muy resistentes y flexibles, con características semiconductoras que dependen de

los grupos funcionales acoplados, los CNT tienen numerosas aplicaciones (Harris, 2009). Los fullerenos forman sistemas policíclicos cerrados por anillos de átomos de carbono, en forma esférica, con 12 anillos pentagonales y los demás anillos constituidos por hexágonos, y pueden recibir grupos funcionales (Dresselhaus, Dresselhaus y Eklund, 1997). Los dendrímeros son macromoléculas poliméricas, arbóreas, no lineales. Tienen una matriz a la que se acoplan ramificaciones, como en generaciones progresivas. Pueden recibir grupos funcionales en su estructura, que tienen el potencial de hacer variar sus propiedades inaugurales (Klajnert y Bryszewska, 2001).

3.2. Los riesgos potenciales de las nanopartículas y los nanomateriales

Con una misma composición química, los compuestos pueden divergir en sus propiedades, en función de sus dimensiones. Diferentes estructuras físicas de una misma sustancia química pueden tener propiedades muy diferentes cuando están en nanoescala. Sus toxicidades, como resultado de estas nuevas propiedades, pueden representar diferentes fenómenos y efectos. Una de las cuestiones fundamentales sobre nanotoxicidad se refiere a la métrica a utilizar. Tradicionalmente, la relación dosis-efecto se realiza entre la masa de un compuesto y sus efectos. Esto puede no ser verdad para las nanopartículas, donde la relación puede ser mejor entendida en términos de superficie, de número de partículas/materiales, de los grupos funcionales de superficie o de otras varias características (Jiang et al., 2008).

3.3. Efectos a nivel celular

Dependiendo de características tales como área de superficie, tamaño, cargas, grupos funcionales superficiales, la presencia de compuestos acoplados, etc., las nanopartículas pueden atravesar las membranas celulares, causando peroxidación lipídica y estrés oxidativo, además del aumento de calcio citosólico. Una vez en el interior de la célula, pasiva o activamente, las nanopartículas pueden penetrar en el núcleo por sus poros, interactuar con el ADN, así como con la mitocondria, y actuar sobre la cadena respiratoria, con generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). La activación de los receptores celulares (por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico) es un mecanismo adicional de producción aumentada de ERO. Los receptores activados, el calcio y el ERO aumentados, activan la transcripción de genes de factores de transcripción proinflamatorios tales como NF-kB. Los productos de la peroxidación lipídica pueden formar aductos con el ADN y conducir a la genotoxicidad y a la mutagenicidad, además de a la apoptosis y necrosis. Puede haber activación de macrófagos y estimulación de las células dendríticas y los linfocitos para producción de citoquinas, interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral (Mossman & Landesman, 1983; Li et al 2003; Oberdöster, Stone & Donaldson, 2007; Dwivedi et al; 2009).

3.4. Efectos respiratorios

Las nanopartículas insolubles o poco solubles pueden ser eliminadas por el epitelio mucociliar y sufrir la fagocitosis macrofágica dependiendo del formato y el tamaño de las partículas. Las nanopartículas pueden migrar al espacio interpleural y ser drenada por los linfáticos. Del mismo modo, y en función de sus dimensiones, llegan a la sangre por vía alveolar y se distribuyen por todo el cuerpo (Donaldson et al., 2010). Las nanopartículas pueden atravesar la mucosa nasal, penetrar en los nervios olfatorios y otros, y migrar al sistema nervioso central a través del bulbo olfativo y el cuerpo estriado (Yu et al., 2007). Un aspecto importante es el referente a los efectos pulmonares de los CNT. Al tener casi siempre muy elevada la relación longitud/diámetro, que los hace fibrilares, los CNT pueden causar un cuadro inflamatorio y tóxico-clínico similar al asbesto. Donaldson et al. (2010) muestran que las dimensiones y formas de los CNT pueden determinar tales semejanzas. Si son muy anchas, dificultan la fagocitosis (fagocitosis frustrada), lo que podría explicar las reacciones inflamatorias sostenidas y, potencialmente, cuadros mutagénicos e incluso carcinogénicos pleurales. Los cuadros asmáticos y asmatiformes pueden ser causados por nanopartículas, como las de DEP. Por otro lado, debido a sus pequeñas dimensiones y dosis controladas, pueden ser utilizadas en el tratamiento de la misma afección. Las nanocápsulas de ácido láctico poliglicólico, con polen de abedul, fueron objeto de una exitosa investigación en el tratamiento desensibilizante del asma decurrente de la exposición al polen (Dwivedi et al, 2009).

3.5. Efectos cardiovasculares

Las nanopartículas (incluyendo DEP) y los nanomateriales ingenierizados pueden conducir a disfunciones endovasculares, incluidas las trombóticas. La inflamación crónica de la íntima vascular está atribuida al contacto frecuente con las nanopartículas, facilitando el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis (Simklovich, Kleinman y Kloner, 2008). Barath et al. (2010) demostraron en hombres jóvenes y sanos, los efectos del DEP sobre la vasoconstricción arterial y los efectos de los vasodilatadores (bradicinina, nitroprusiato de sodio, acetilcolina y verapamilo). El estudio refleja la idea de que las nanopartículas pueden reducir las vasodilataciones dependientes del endotelio, del óxido nítrico y de la liberación de t-PA que dependen de la generación celular de superóxido.

3.6. Efectos cutáneos

Baroli (2010) muestra que la penetración de las nanopartículas depende de varios parámetros de las partículas y de la piel, que influencian en la ruta y en la profundidad de la penetración, del coeficiente de difusión en los vehículos de dispersión, y en la piel y en el potencial para establecer interacciones con los componentes de la piel. Se han desarrollado los liposomas especializados para atravesar la piel e introducir medicamentos y otros productos. Están aquellos en los que varias partes de la membrana están sustituidas por proteínas con flexibilidad controlada, de manera que puedan doblarse y desviarse de los obstáculos que haya en su trayectoria transcutánea (transferosomas) (Baroli, 2010).

Algunos estudios muestran que las nanopartículas deTiO_2 y de zinc pueden atravesar sólo unas pocas capas del estrato córneo (de 3 a 5 capas de corneocitos) (Gontier et al., 2008), mientras que otros tales como los citados liposomas, en especial cuando están en un medio lipídico, pueden atravesarla. Dependiendo de la dosis, las partículas en interacción con queratinocitos mostraron aumento de la interleucina 8 y disminución de la visibilidad celular 0. (Monteiro-Riviere et al., 2007).

3.7. Otros efectos

El tracto gastrointestinal (GI) fácilmente puede absorber las nanopartículas/materiales. La translocación por la pared epitelial depende, como para los otros medios, además de la propia fisiología del GI, de una serie de características físico-químicas de las nanoestructuras. Hillyer & Albrecht (2001) demostraron que la absorción gastrointestinal de nanopartículas de oro, administrado por vía oral a ratones, aumentó con la disminución de tamaño, mientras que Szentkuti (1997) demostró que las partículas pequeñas son absorbidas más fácil y rápidamente que las grandes. El hierro con nanocoberturas proteicas puede ser absorbido de forma pasiva y utilizado en el tratamiento de deficiencias carenciales (Pierucci et al., 2006). La excreción/eliminación dependerá de características similares a las de absorción. Las cargas positivas superficiales tienden a aumentar la eliminación urinaria y fecal (Balogh et al., 2007). Algunos efectos intestinales potenciales merecen ser relatados. Ha habido descripciones de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en que, dentro de las células, hay nanopartículas (Gatti y Montanari, 2008). Varias nanopartículas metálicas, los fullerenos, los puntos cuánticos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y han sido asociados a alteraciones compatibles con cuadros degenerativos neurológicos, como las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. Las alteraciones en la unión neuromuscular también fueron descriptas para las nanopartículas metálicas de 10 a 20 nm, lo que puede indicarnos posibles mecanismos explicativos de las enfermedades de las placas motoras (Bondy, 2011). Al llegar a la circulación, diversas nanopartículas y nanomateriales podrán alcanzar regularmente órganos hematopoyéticos, por la propia dimensión del flujo sanguíneo, uniéndose o, incluso, acumulándose en ellos. Esto se puede utilizar con el fin de diagnóstico o tratamiento de, por ejemplo, enfermedades neoplásicas hepáticas. Del mismo modo, mediante la exploración de la baja adhesión intercelular de las neoformaciones vasculares de cánceres, puede haber, incluso para partículas sin anticuerpos específicos, mayor tendencia a localizarse en estas regiones e integrarse a los tumores. Además de estas alteraciones, se han encontrado nanopartículas en estudios histopatológicos de enfermedades hepáticas ya conocidas como, por ejemplo, granulomas consecuentes a tratamientos con oro coloidal y carcinomas (Gatti y Montanari, 2008). Esta línea de estudios, no exclusiva para el hígado, puede fortalecer el papel del estrés oxidativo en la génesis de las enfermedades. Gopalan et al. (2009) demostraron toxicidad de nanopartículas de ZnO y TiO_2 nanopartículas para el esperma. Realizaron un ensayo cometa en las células germinales. Básicamente, encontraron una reducción del ADN por acción de las partículas. Wick et al. (2010) estudiaron, en modelos humanos ex vivo, si perlas

de poliestireno de 50, 80, 240 y 500 nm marcadas podrían atravesar la placenta. Fueron capaces hasta 240 nm.

4.Discusión

Las nanotecnologías se han comportado como una gran promesa de transformación del siglo XXI, pudiendo servir de matriz inter/transdisciplinaria para hacer viable la reconfiguración científica, técnica y de los materiales con los que se fabrican los productos de uso diario. Más que un único grupo de técnicas, representan la interacción entre los diversos campos del conocimiento y puede haber dificultades en la clasificación de sus productos en las áreas clásicas del conocimientos y en la de las prácticas. Como hemos visto, pueden acarrear peligros y diversos riesgos, dependiendo de las estructuras y de los escenarios con los que se trabaja. La medicina debe observar tanto sus nuevas aplicaciones diagnósticas y terapéuticas como los riesgos potenciales que puedan surgir.

5. Agradecimientos y otra información

William Waissmann estudia los impactos humanos y ambientales de la nanotecnología, de modo integrado y vinculado a la salud de los trabajadores y del consumidor. Tiene estudios financiados por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq), órgano del Ministerio de Ciencia y Tecnología de Brasil, y por la *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes),* órgano del Ministerio de Educación de Brasil, al igual que por una beca del *ITREOH Program del Fogarty International Center* para estudios en la misma área de actividad, con *Award Number* D43TW000640. El contenido de este texto es de la exclusiva responsabilidad del autor y no representa necesariamente la opinión del *Fogarty International Center of the National Institutes of Health, del CNPq y de Capes.*

Bibliografía

1. The Royal Society. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. Plymouth: Latimer Trend; 2004, 116p.

2. Whitesides GM, Love JC. A arte de construir pequeno. Sc Am Brasil. Nanotecnologia. Ed. Especial, 2008; 22:15-23.

3. ISO/TS 80004-1:2010. International Standard Organization Technical Standards – Nanotechnology – Vocabulary – Part 1 – Core Terms.

4. Van Dingenen R, Raes F, Putaud JP, Baltensperger U, Charronn AB, Facchini MC et al. A European Aerosol Phenomenology. I: Physical characteristics of particulate matter at kerbside, urban, rural and background sites in Europe". Atm Environ. 2004; 8:2561-2577.

5. Bastús NG, Casals E, Socorro V-C, Puntes V. Reactivity of engineered inorganic nanopaticles and carbono nanostructures in biological media. Nanotoxicology, 2008; 2(3):99-112.

6. ISO/TS 27687:2008. International Standard Organization Technical Standards – Terminology and definitions for nano-objects – nanoparticles, nanofibre, nanoplate.

7. Harris PJF. Carbon Nanotube Science: synthesis, properties and applications. New York: Cambridge University Press, 2009, 301p.

8. Dresselhaus MS, Dresselhaus G, Eklund PC. Chapter 3. Structure of fullerenes. In. Science of fullerenes and carbon nanotubes. Cambridge: Academic Press; 1996. P. 60-79.

9. Klajnert B, Bryszewska M. Dendrimers: properties and applications, Acta Bioq Polonica, 2001; 48(1): 199-208.

10. Jiang J, Oberdörster G, Elder A, Gelein R, Mercer P, Biswas P. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? Nanotoxicology, 2008; 2(1): 33-42.

11. Mossman B, Landesman J. Importance of oxygen free radicals in asbestos-induced injury to airway epithelial cells. CHEST, 1983; 83:50S-51S.

12. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. Environ Health Pers, 2003; 111(4):455-460.

13. Oberdörster G, Stone V, Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. Nanotoxicology, 2007; 1(1): 2-25.

14. Dwivedi PD, Misra A, Shanker R, DAS M. Are nanomaterials a threat to the immune system? Nanotoxicology, 2009; 3(1): 19-26.

15. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesotheliom. Particle Fibre Toxicol, 2010; 22:5-7.

16. Yu LE, Yung L-Y L, Ong C-N, Tan Y-L, Balasubramaniam KS, Hartono D et al. Translocation and effects of gold nanoparticles after inhalation exposure in rats. Nanotoxicology, 2007; 1(3): 235-242.

17. Simklovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury: epidemiology, toxicology, mechanisms. J Am. Coll. Card. 2008; 52:719-726.

18. Barath S, Mills NL, Lundbäck M, Törnqvist H, Lucking AJ, Langrish JP et al. Impaired vascular function after exposure to diesel exhaust generated at urban transient running conditions. Particle Fibre Toxicol, 2010; 7:19-29

19. Baroli B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: Fiction or reality? J Pharm Sc, 2010; 99(1):21-50.

20. Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Ryman-Rasmussen JP. Chapter 19. Dermal effects of nanomaterials. In Nanototoxicology: characterization, dosing, and health effects. Monteiro-Reviere NA, Lang Tran C (Ed.). New York: Informa Healthcare; 2007. P. 317-338.

21. Gontier E, Ynsa M-D, Bíró T, Hunyadi J, Kiss B, Gáspar K et al. Is there penetration of titanium nanoparticles in sunscreens thorugh skin? A comparative electron and ion microscopy study. Nanotoxicology, 2008; 2(4): 218-231.

22. Hillyer JF, Albrecht RM. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. J Pharm Sc, 2001; 90(12): 1927-1936.

23. Szentkuti L. Light microscopical observations on luminally administered dyes, dextrans, nanospheres and microspheres in the pre-epithelial mucus gel layer of the rat distal colon. J Controll Rel, 1997; 46(3): 233-42.

24. Pierucci AP, Andrade LR, Baptista EB, Volpato NM, Rocha-Leão MH. New microencapsulation system for ascorbic acid using pea protein concentrate as coat protector. J Microencap, 2006; 23(6):654-662.

25. Balogh L, Nigavekar SS, Nair BM, Lesniak W, Zhang C, Sung LY, Kariapper MS et al. Significant effect of size on the in vivo biodistribution of gold composite nanodevices in mouse tumor models. Nanomedicine, 2007; 3(4): 281-96.

26. Gatti AM, Montanari S. Nanopathology: the health impact of nanoparticles. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte, 2008, 298p.

27. Bondy SC. Nanoparticles and colloids as contributing factors in neurodegenerative disease. Int J Environ Res Pub Health, 2011; 8:2200-2211.

28. Gopalan RC, Osman IF, Amani A, Matas M D, Anderson D. The effect of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles in the Comet assay with the UVA photoactivatiov of human sperm and lymphocytes. Nanotoxicoly, 2009; 3(1): 33-39.

29. Wick P, Malek A, Manser P, Meili D, Maeder-Althaus X, Diener L et al. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. Environ Health Pers. 2010; 118(3):432-6.