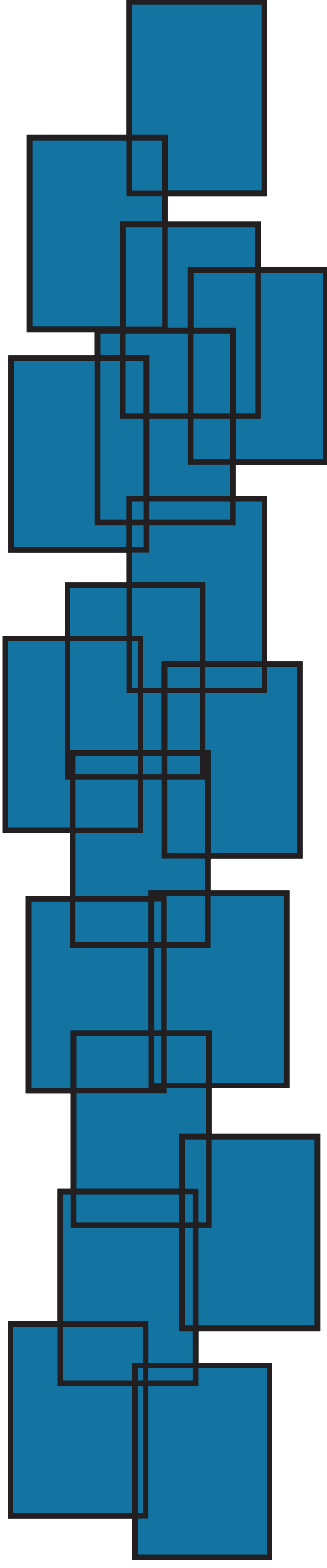


NANBIOTECNOLOGÍA Y NANOMEDICINA





Josep Samitier

Lugar y fecha de nacimiento: 12 de Julio de 1960

Formación: Licenciado en Física por la Universidad de Barcelona en 1982. Cuatro años después se doctoró en esta misma universidad.

Carrera Profesional: Josep Samitier, Catedrático de Física de la Universidad de Barcelona. Director del Laboratorio de Investigación en Nanobioingeniería del Instituto de Bioingeniería de Cataluña situado en el Parque Científico de Barcelona. Director adjunto del CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina y coordinador de la Plataforma Tecnológica de Nanomedicina.



1. Introducción

Las nanotecnologías, caracterizadas por el control de las propiedades de los materiales y dispositivos en la escala de la millonésima de milímetro, y la consiguiente ciencia, tecnología y comercialización que se desarrollan alrededor de ellas en el mundo son ya una realidad. En el año 2004, gobiernos, empresas e inversores de todo el mundo gastaron conjuntamente más de 8,6 miles de millones de dólares en I+D+i en nanotecnología. Desde que Nikolai Kondraieff publicó su teoría de ciclos económicos "long waves" en el año de 1926 momento en el que aún estaba vigente el ciclo de las industrias químicas y de la electricidad, se han sucedido dos ciclos más que podemos asignar al automóvil y a la electrónica y las tecnologías de la información y de las comunicaciones. La nanotecnología es una firme candidata, según diferentes expertos, para iniciar un sexto ciclo Kondratieff, posiblemente en combinación con la biotecnología. El hecho de que se señale la nanotecnología como serio aspirante a liderar este ciclo, se debe a que las potenciales aplicaciones de la nanotecnología se encuentran en todos los sectores.

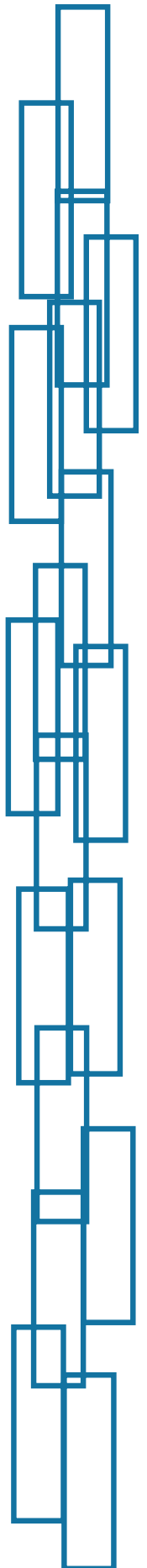
Sin embargo, la nanotecnología está aún en la frontera entre la realidad científica y los análisis de prospectiva a largo plazo, entre los primeros resultados y las expectativas de futuro. Hay que tener en cuenta que con el término nanotecnología no nos referimos a un único concepto, sino que se trata de un conjunto de diferentes tecnologías y enfoques.

La nanobiotecnología o aplicaciones de la nanotecnología a los sistemas biológicos tiene su área de aportación en medicina mediante nuevos sistemas de diagnóstico tanto a nivel molecular como por técnicas de imagen, nuevas terapias más selectivas y eficientes y como soporte tecnológico a la medicina regenerativa. Así mismo, parte de estos descubrimientos tendrá también influencia en la industria agrícola y de la alimentación.

En particular, la Nanomedicina es un ámbito de investigación científico y tecnológico interdisciplinario que pretende mediante el desarrollo y la aplicación de la nanotecnología, mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y lesiones traumáticas, así como preservar y mejorar la salud y calidad de vida. Para ello, la Nanomedicina pretende mejorar el conocimiento y comprensión del cuerpo humano a nivel molecular con el fin de poder analizar, supervisar, controlar, reparar, reconstruir y mejorar cualquier sistema biológico humano. La Nanomedicina estudia las interacciones a la nanoescala (1 a 100 nanómetros) y para ello desarrolla y utiliza dispositivos, sistemas y tecnologías que incluyen nanoestructuras capaces de interactuar a escala molecular y que se interconectan en su caso con microsistemas para interactuar a nivel celular o subcelular.

Desde el punto de vista de la aplicación, la Nanomedicina en estos momentos se focaliza en tres grandes ejes transversales con independencia de las patologías: mejora del diagnóstico tanto in-vivo como in-Vitro, desarrollo de nuevos sistemas más efectivos de suministro y dosificación de fármacos, y desarrollo de tecnologías para la ingeniería tisular y la medicina regenerativa.

La Nanomedicina constituye un paradigma de investigación translacional, ya que requiere desde la investigación fundamental proveniente de la Química, Física o Biología, la investigación aplicada de Ciencia y Tecnología de Materiales, Farmacología, Bioelectrónica e Ingeniería Biomédica y la Investigación Médica



Clínica. Este hecho implica necesidades de formación nuevas dirigidas no sólo a estudiantes, investigadores o profesiones del sector sanitario, sino también al público en general, para que pueda tener un conocimiento suficiente tanto de las perspectivas como de las limitaciones o de los riesgos asumibles que en este momento tienen las diferentes líneas de investigación que se incluyen en la nanomedicina. En este sentido, es muy conveniente la implicación de los agentes reguladores de las tecnologías sanitarias en el desarrollo de la nanomedicina.

2. Estado del arte general

A causa de este impacto esperado de la nanotecnología, es conveniente ver los volúmenes de mercado esperados según diferentes fuentes. Muchos de los análisis de mercado se originan a partir del año 2000 con un horizonte esperado hasta el 2015. La National Science Foundation en el año 2001 estimó que el mercado mundial para los productos nanotecnológicos sería de 1 billón de dólares para el 2015 (1 trillón US dollars). Es cierto que dependiendo de la definición de nanotecnología y su contribución al valor final del producto, así como al grado de optimismo, podemos encontrar cifras más moderadas como los 150.000 millones de dólares en el 2010 (Mitsubishi Institute 2002) y los 2,6 billones de dólares en el 2014 /Lux Research 2004). Para el año 2007, se estima que el mercado mundial de liberación de fármacos facture 70 billones €, se espera que el mercado de la regeneración de tejidos llegue a 100 billones € para el 2010, y se prevé que en diez años el mercado global del nanodiagnóstico alcance los 22 billones €. En España existe una intensa actividad científica en nanomedicina y el entorno empresarial está representado fundamentalmente por la industria farmacéutica y biotecnológica. El sector farmacéutico español reconoce mayoritariamente las ventajas de esta innovación y es el que mayores iniciativas desarrolla en el sector del diagnóstico y la liberación de fármacos. Es interesante ver la evolución prevista de la influencia de la nanotecnología y del impacto en el mercado mundial en el caso de las aplicaciones de liberación de fármacos.

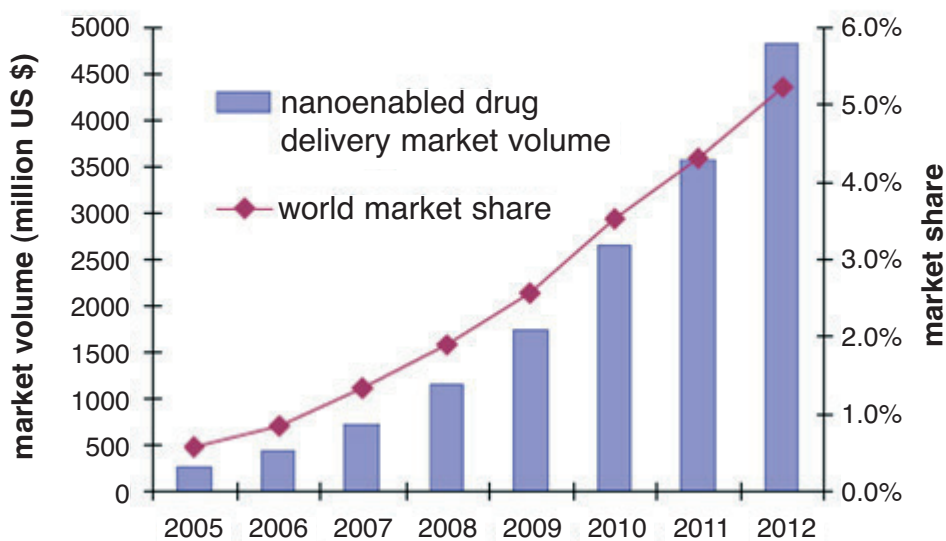


Figura 1. Mercado y cuota de mercado mundial para fármacos basados en nanotecnología (fuente Moradi 2005)

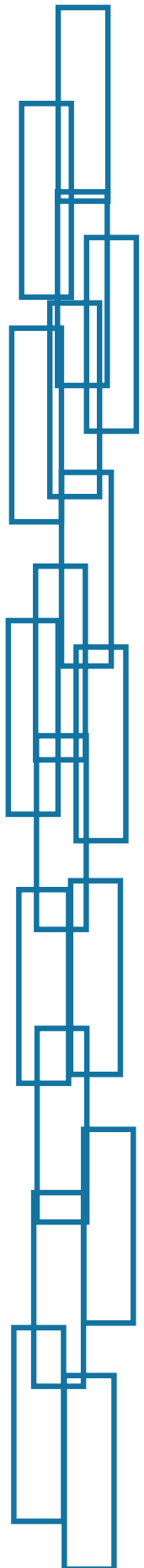
En los últimos tiempos, diversos informes publicados han realizado un análisis y prospectiva del futuro de la nanomedicina. Así tenemos los documentos elaborados por la plataforma europea de nanomedicina en septiembre del 2005 "*visión paper and basis for a strategic reserach agenda for nanomedicine*" y en Noviembre del 2006 "*Nanomedicine, nnaotechnology for health*". El documento elaborado por la European Science Fundation "*ESF forward look on Nanomedicine*" del 2005 o el Euronanoforum del 2005 dedicado a "*Nanotechnology and the health of the EU Citizen in 2020*". A nivel español tenemos la "*Vision estratégica de la Nanomedicina en España*" de septiembre de 2006, realizado por la plataforma española de nanomedicina, el informe de Vigilancia Tecnológica *sobre "Nanomedicina de Madri+d"* y previamente los análisis elaborados bajo el auspicio de la FECYT y realizados por el *Spanish NanoTechnology Think Tank (SNT³) de 2004* celebrado en El Escorial y el (*SNT³) de 2005* celebrado en Barcelona, ambos bajo la coordinación de los parques científicos de Madrid y Barcelona. Así mismo, en 2006 se publicó dentro de la colección EOI Programa desafíos, el informe Convergencia NBIC 2005 "*El desafío de la Convergencia de las Nuevas Tecnologías Nano-Bio-Info-Cogno*".

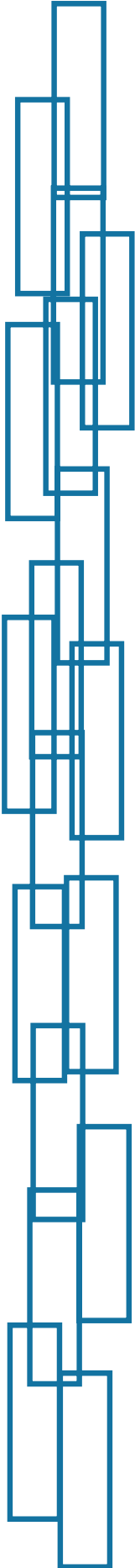
El Nanodiagnóstico posibilita la identificación de enfermedades o de la predisposición a las mismas a nivel celular o molecular mediante la utilización de nanodispositivos. Bajo este concepto se unifica la necesidad social y clínica junto con la capacidad tecnológica para detectar enfermedades en el estadio más temprano posible, así como la necesidad de detectar potenciales efectos indeseables de los fármacos antes de su prescripción. Se consideran dos grandes ámbitos de aplicación de las nanotecnologías al diagnóstico, el diagnóstico *in vitro* y el diagnóstico *in vivo*.

Los diagnósticos *in vitro* realizados mediante el uso de nanotecnología pueden ser llevados a cabo mediante biosensores o dispositivos integrados conteniendo muchos sensores. Un biosensor contiene un determinado receptor biológico, como puede ser una enzima o un anticuerpo, capaz de detectar la presencia o concentración de una sustancia de forma específica y traducir dicha interacción a través de un transductor que transforma la señal bioquímica en una señal cuantificable. Entre este tipo de dispositivos pueden citarse nanoestructuras fabricadas mediante técnicas litográficas, que pueden ser revestidas con biomoléculas capaces de unirse a sustratos específicos (proteínas, ADN complementario a una determinada secuencia genética y, en general, moléculas que participan en fenómenos de adhesión y de reconocimiento receptor-ligando), dispositivos nanométricos capaces de servir como plataforma de diagnóstico para poder detectar biomarcadores con mayor sensibilidad de la que se puede obtener con los métodos actuales, o nanocristales de material semiconductor (llamados *quantum dots*), que unidos a un anticuerpo u otra biomolécula capaz de ligarse a la molécula de interés, actúan como fuente de luz indicadora de la presencia de dicha molécula.

Los sistemas más sofisticados en este ámbito son los llamados *biochips* o dispositivos *lab-on-a-chip* que incorporan sistemas de microfluídica, biosensores y otros componentes integrados de excitación, lectura y análisis en un único dispositivo.

En el ámbito del nanodiagnóstico *in vivo*, la aplicación con más proyección es la mejora del diagnóstico por imagen que permita alcanzar el nivel molecular. La imagen molecular se define como la medida, caracterización y diagnóstico *in vivo* de





procesos biológicos celulares o moleculares a través de imágenes generadas mediante la utilización conjunta de nuevos agentes moleculares y técnicas de imagen médica tradicionales. Para visualizar moléculas específicas *in vivo* es necesario que se cumplan una serie de requisitos, como son: disponibilidad de nanodispositivos o ligandos de alta afinidad para la molécula con una farmacodinámica adecuada; capacidad de alcanzar el objetivo en una concentración y durante un tiempo suficiente para ser detectable en la imagen; utilización de estrategias químicas o biológicas de amplificación; disponibilidad de técnicas de imagen con suficiente sensibilidad, resolución y velocidad.

El segundo ámbito de la Nanomedicina, la aplicación de nuevas tecnologías a la medicina Regenerativa es un área emergente que busca la reparación o reemplazamiento de tejidos y órganos mediante la aplicación de métodos procedentes de Terapia Génica, Terapia Celular, Dosificación de Sustancias Bioregenerativas e Ingeniería Tisular fundamentalmente. La Terapia Génica se basa en la utilización de células genéticamente modificadas, la Terapia Celular utiliza células troncales y células primarias. La Ingeniería Tisular combina la utilización de células vivas y biomateriales que actúan como andamiaje en la reconstrucción realizando las funciones de la matriz extracelular del tejido. Los biomateriales utilizados en Ingeniería Tisular han sufrido una clara evolución. Comenzaron siendo materiales inertes para el organismo (biomateriales de primera generación: período 1960-70), para después pasar a ser materiales bioactivos y/o biodegradables, (biomateriales de segunda generación: período 1980-90). Actualmente, los materiales que se utilizan son los denominados de tercera generación, aquellos capaces de mimetizar respuestas celulares específicas a nivel molecular.

Los primeros productos de Ingeniería Tisular ya se encuentran actualmente en el mercado, otros muchos se encuentran en fases avanzadas de desarrollo y muchas empresas tanto americanas como europeas están involucradas en tales tareas. Respecto a la información sobre la situación en Europa el informe publicado en 2003 por la Comisión Europea "*Human tissue engineered products – Today's markets and future prospects*" constituye el primer trabajo que ofrece una visión general de las distintas empresas en Europa que trabajan en el área de ingeniería tisular, los productos actualmente comercializados, las actividades de investigación y los factores que influyen en el desarrollo del sector.

Por último, tenemos las aplicaciones de la nanotecnología para desarrollar nuevos sistemas de liberación de fármacos. Hoy en día, para conseguir terapias efectivas y eficaces no sólo es necesario disponer de moléculas con actividad farmacológica (molécula activa o fármaco), sino que el vehículo, soporte o sistema en el que dichas moléculas van incorporadas desarrolla un papel fundamental en el éxito final del medicamento. En este sentido, los nuevos sistemas de liberación de fármacos (*Drug Delivery Systems*) han permitido que dispongamos actualmente de tratamientos más selectivos y potentes mejorando el ratio eficacia/toxicidad del actual y del futuro arsenal terapéutico. Cuando la Nanotecnología se aplica al diseño y desarrollo de sistemas de liberación de fármacos surge un área de investigación cuyo fin último es la generación de *Nanosistemas Terapéuticos*.

Las principales ventajas que se pretende conseguir con el diseño de Nanosistemas Terapéuticos se centran en la obtención de:

- Fármacos más selectivos y eficaces y, por tanto, menos tóxicos, mediante estrategias de orientación selectiva, tanto activa (e.j. sistemas de liberación que se dirige de forma selectiva a una célula gracias a anticuerpos) o pasiva (e.j. sistemas de liberación que se acumulan en un órgano o tejido debido a cambios fisiológicos del mismo como un aumento de la vascularización tisular local).
- Fármacos más fáciles de administrar, es decir, que puedan ser administrados por una vía cómoda (oral, nasal, pulmonar...), evitando las formas inyectables u otras rutas invasivas. Ello se consigue mediante el desarrollo de nanosistemas capaces de promover la absorción de fármacos por vías mucosas. Aquí se incluye la posibilidad de desarrollar nuevas vacunas no inyectables.
- Nuevos fármacos o terapias que no serían viables de no disponer de un nanosistema que los solubilice o los proteja. Este último caso es el de los denominados biofármacos, o fármacos de origen biotecnológico, entre los que se incluyen péptidos, proteínas, anticuerpos y nuevas terapias basadas en ácidos nucleicos (DNA, siRNA, oligonucleótidos...).

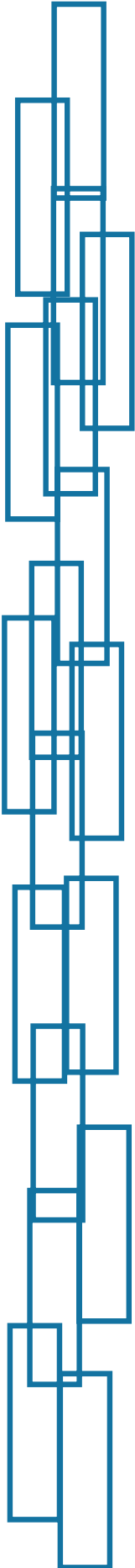
En cuanto a la utilización clínica de estos nanosistemas, cabe destacar que algunos de ellos se encuentran actualmente en el mercado o en avanzado estado de desarrollo clínico, bien como radiofármacos o como nanosistemas de orientación selectiva de fármacos. Podemos citar a modo de ejemplo liposomas de doxorrubicina (Doxil ®), nanopartículas de albúmina y taxol (Abraxane ®), conjugados con anticuerpos (Mylotarg ®) para tratamiento del cáncer. Un dato revelador de la importancia actual de los *Nanosistemas Terapéuticos* es el hecho de que del total de los nuevos compuestos para el tratamiento del cáncer en evaluación clínica actualmente a nivel mundial (cerca de 400 compuestos) un 10% son fruto de distintas nanotecnologías aplicadas a la liberación de fármacos.

3. Actuaciones a desarrollar en España en el plazo 2008-2011

Hemos desglosado las actividades a desarrollar según los diferentes ámbitos que hemos comentado anteriormente:

➤ En el caso del diagnóstico *in vitro*

- Confeccionar un catálogo abierto de equipos de trabajo pertenecientes a centros públicos y empresas privadas que trabajen en nanotecnología para su divulgación entre sus componentes.
- Confeccionar una lista de demandas diagnósticas no resueltas y/o mejorables, tanto desde el punto de vista de la enfermedad en ella misma, de la actividad farmacológica del fármaco utilizado (o en desarrollo), y de los efectos indeseables, susceptibles de ser satisfechas mediante utilización de herramientas basadas en la nanotecnología.
- Involucrar al estamento médico para información y futura participación en el diseño y validación de herramientas diagnósticas basadas en nanotecnología. Es vital entender antes y durante el diseño de las tecnologías las necesidades clínicas específicas para cada patología:



técnicas cualitativas o cuantitativas, niveles de sensibilidad necesarios, costes, complejidad máxima tolerada, asociación diagnóstico y terapia.

- Búsqueda y validación de nuevos biomarcadores, incluyendo marcadores no invasivos y desarrollo de biosensores específicos para la detección de dichos marcadores. Así, se podrían usar sistemas directos de detección que suministren medidas *online*, tecnologías no-invasivas en tiempo real, y que cuantifiquen los fluidos biológicos sin necesidad de calibración.
- Mejorar los métodos de detección, preparación y manipulación de las muestras (microfluídica).
- Desarrollar nuevas estrategias de inmovilización y de protección, para permitir biosensores completamente reversibles y regenerables y que puedan operar *in situ* en muestras y que sean biocompatibles para operar *in vivo*.
- Buscar nuevos métodos de transducción en biosensores y mejorar los ya existentes con el fin de obtener tiempos de respuesta cortos, con aplicabilidad en continuas tomas de medida.
- Mejorar los procesos de fabricación incrementando la densidad de dispositivos en una única plataforma a través de técnicas de nanolitografía, manejo eficaz de nanovolúmenes, multi-sensores capaces de medir varios parámetros de una sola muestra, sistemas de diagnóstico integrados con terapia.
- Mejorar las técnicas de química de superficies como pueden ser la creación de nuevas funcionalidades mediante la modificación superficial, la inmovilización de las biomoléculas en micro/nanosuperficies conductoras, el autoensamblaje (*Self-assembled Monolayers* SAM) de las biomoléculas en una superficie metálica con un mejor contacto con el transductor o el uso de polímeros de huella molecular (Molecular Imprinted Polymers o MIPs) específicos para una molécula determinada (ej. anticuerpos, enzimas...).
- Integrar los sistemas en un único dispositivo integrado constituyendo los llamados **biochips** o dispositivos **lab-on-a-chip**, capaces de proporcionar un diagnóstico rápido y completo a partir de una muestra sin tratamiento previo.

➤ En el caso de Nanoimágenes *in vivo*

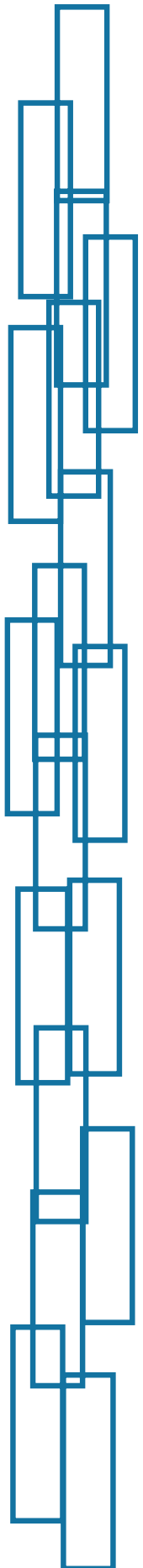
- Mejorar las nanotécnicas actuales para la detección de los estadios iniciales de una enfermedad, su evolución y los efectos del tratamiento.
- Mejorar las técnicas de imagen molecular para el estudio de procesos celulares y moleculares *in vivo*, ya sean estos patológicos o no. Esto incluye el aumento de la resolución de las imágenes, de la sensibilidad de los sistemas de adquisición y la mejora de las técnicas basadas en agentes de contraste.

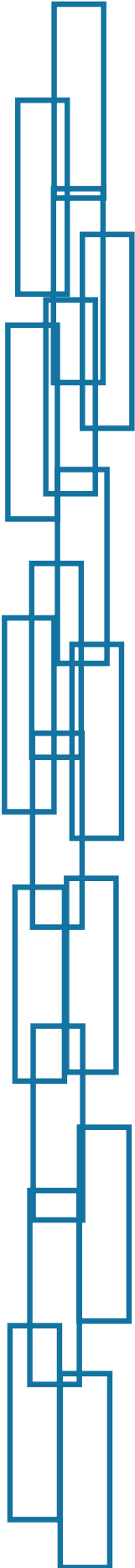
- Identificar nuevos *targets* biológicos susceptibles de ser visualizados mediante imagen molecular.
- Desarrollar sistemas de generación de imágenes con mayor resolución y sensibilidad (ej. micro-CT, micro-MRI); técnicas de fusión de imágenes multimodalidad (MRI-PET, SPECT-CT, etc.); sistemas y algoritmos automáticos de análisis de imagen; caracterización y cuantificación de los procesos detectables en dichas imágenes; nuevas técnicas de visualización como imagen estéreo, reconstrucción 3D realidad virtual y aumentada, técnicas de imagen óptica *in vivo*, etc.
- Transferir progresivamente la investigación en imagen molecular desde los actuales modelos animales a aplicaciones clínicas reales en humanos.
- Diseñar nanotécnicas *in vivo* no invasivas con gran sensibilidad y fiabilidad y altamente reproducibles, que se utilicen como señal de alarma de los síntomas previos o en los primeros estadios de una enfermedad. Entre los retos se incluye la detección simultánea de múltiples moléculas, el análisis de todos los componentes a nivel subcelular y el reemplazo de los anticuerpos por otro tipo de técnicas como agentes de detección.
- Diseñar y desarrollar materiales nanoestructurados (materiales nanoparticulados, nanoemulsiones, nanocápsulas, sistemas vesiculares, etc.) que permitan la obtención de nuevos agentes de contraste más eficientes, más selectivos y menos tóxicos.

➤ **En el caso de medicina regenerativa**

Existen múltiples conceptos de alto potencial para la medicina regenerativa que conllevan a la investigación tanto básica como aplicada no sólo en desarrollos biológicos y con células troncales sino también en el área de biomateriales.

- Utilización de células troncales adultas.
- Ampliar el conocimiento sobre el control básico de la función y desarrollo celular.
- Mejorar las estructuras tisulares tridimensionales por control de la porosidad, hidratación, superficie de contacto y propiedades mecánicas.
- Nanofabricación y control topográfico de la superficie. Control a nivel nano y micrométrico.
- Mimetizar el tejido objetivo desarrollando nanocapas tisulares y membranas atendiendo a las condiciones fisiológicas y mecánicas del tejido. Nuevas tecnologías que aporten liberación controlada de fármacos, monitorización *in situ* y auto reparación.
- Generación de tejido óseo con mejor vascularización y cartílago con mejores características mecánicas.
- Sustitutos de piel con dermis y epidermis.



- 
- Productos IT para regeneración de tejido cardíaco (válvulas y músculo) y tejido nervioso, hígado artificial, membranas mono - o bicapas, córneas y tráqueas artificiales, etc.
 - Identificación de pautas genéticas, moleculares y de señalización relacionadas con la pérdida de función y procesos degenerativos para un mejor diseño de los sistemas terapéuticos opcionales.
 - Desarrollo de matrices que ejerzan de andamiaje para las células y realicen además funciones bioactivadoras que favorezcan la interacción material-tejido.
 - Síntesis de nuevos materiales. Materiales que mejoran la integración y las propiedades biomecánicas o añaden nuevas funciones como propiedades adhesivas, propiedades tejido-inductoras, etc.
 - Modificación de superficies, tanto en forma de recubrimientos como en la funcionalización de superficies y en su control topográfico.
 - Nanofabricación: control topográfico de la superficie, diseños matriciales con control nanométrico.
 - Desarrollo de modelos experimentales *in vivo* (animales transgénicos ajustados a patologías objetivo, diversos modelos de cirugía experimental que reproduzcan diferentes tipos de lesiones).
 - Desarrollo de protocolos de caracterización a nivel nanométrico de los autores responsables en el proceso de regeneración (componentes biológicos y/o materiales).

➤ En el caso de los Nanosistemas Terapéuticos

Están diseñados para ser administrados por distintas vías:

- la vía oral, con una importante presencia de conjugados proteína, péptido / molécula activa y distintas variedades de nanopartículas.
- la vía intravenosa en donde destacan los sistemas tipo liposomas o nanosistemas modificados en superficie con anticuerpos, proteínas y péptidos para una vectorización activa.
- la vía pulmonar en donde se concentra la mayor variedad de sistemas y supone aproximadamente un 30% del mercado de los sistemas de liberación de fármacos.

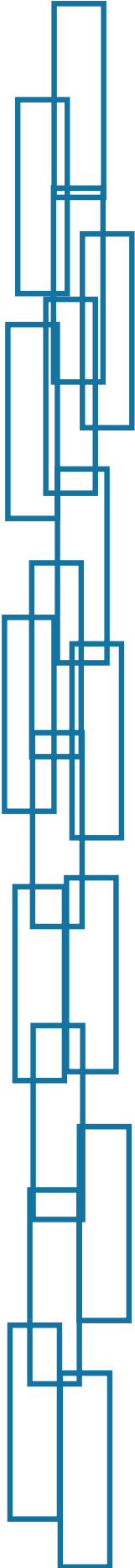
Los principales campos de investigación y aplicación de estos Nanosistemas se orientan al desarrollo de vectores efectivos para enfermedades de difícil curación y de importante incidencia: cáncer (vectorización tumoral selectiva), enfermedades neurodegenerativas (paso a través de la barrera hematoencefálica) y enfermedades cardiovasculares. En estas áreas se dedican actualmente importantes esfuerzos a la conjugación de anticuerpos a sistemas como nanopartículas y liposomas con el propósito de conseguir el transporte del fármaco de forma selectiva y eficaz.

Las propiedades especiales asociadas al tamaño nanométrico (escala a la que las macromoléculas celulares “dialogan” entre sí) confieren a los nanosistemas propiedades inmunogénicas antes insospechadas, que abren una vía muy importante de desarrollo de vacunas en sistemas no inyectables.

Los aspectos en los que se debe focalizar el diseño y desarrollo futuro de los *Nanosistemas Terapéuticos* son:

- Nanosistemas que transporten y liberen del fármaco de forma selectiva en el órgano, tejido y célula diana.
- Diseño de nanosistemas seguros y eficaces.
- Sistemas de liberación que agilicen el desarrollo de fármacos seguros.
- Promover la colaboración de los centros públicos y empresas trabajando en Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, Ciencia y Tecnología de Materiales, Química Orgánica, Física Aplicada, Nanociencia, Biología celular, Fisiología, Inmunología, Farmacología Bioquímica, Biología Molecular e Investigación Clínica para encontrar sinergias y establecer proyectos con objetivos en el diseño y desarrollo de Nanofármacos.
- Promover el diseño de nuevos materiales, polímeros sintéticos o semisintéticos, metales, lípidos y otros que sean biocompatibles, biodegradables y permitan la formación de sistemas nanométricos fácilmente modificables, modulables, funcionalizables para conseguir sustratos para vectorización, materiales inteligentes, con respuesta a distintos cambios o estímulos (pH, temperatura, campos magnéticos) y biosensores.
- Avanzar en técnicas de nanorrecubrimiento, funcionalización y modificación de superficies.
- Avanzar en las tecnologías de fabricación de sistemas nanoparticulares, (nanopartículas, micelas, liposomas, nanotubos, nanofibras) fácilmente escalables e industrializables.
- Desarrollo de técnicas analíticas que permitan la caracterización, evolución y seguimiento de los nuevos materiales.
- Desarrollo de las técnicas de conjugación de biomoléculas en condiciones efectivas de estabilidad y funcionalidad.
- Avances en modelos *in vitro* e *in vivo* para un mejor conocimiento de la función celular: identificación de receptores y marcadores de patologías para estrategias de vectorización.
- Mejores correlaciones farmacocinética y farmacodinámicas para predicciones del comportamiento de los sistemas de liberación *in vivo*.
- Avances en las técnicas de imagen para la visualización de la interacción de los sistemas nanométricos y las funciones celulares.



- 
- Implicación de las Agencias Regulatorias del Medicamento en la definición de estándares operativos, de calidad y seguridad, y guías para la industria para la evaluación clínica de los Nanofármacos.
 - Implicación de la investigación clínica para la identificación de oportunidades y ámbitos de aplicación.

4. Proyectos más relevantes

Según un recuento de los proyectos existentes en nanomedicina, y publicado en el informe de Vigilancia Tecnológica de Nanomedicina, hay en estos momentos unos 200 proyectos de investigación dedicados a este ámbito en el periodo que va de 2003 a 2007.

El Plan Nacional de I+D+i constituye el eje estratégico de la política española de I+D+i (Investigación + Desarrollo + Innovación). Así en el nuevo plan de I+D+i que se inicia en 2008 la nanotecnología aparece como uno de los ejes estratégicos.

Dentro del Plan Nacional de I+D+i finalizado (2004-2007) a través de convocatorias de los programas, convocatorias de la acción estratégica en nanotecnología, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y acciones complementarias se han financiado alrededor de 80 proyectos en el ámbito de nanobiotecnología y nanomedicina.

Dentro del plan Ingenio 2010, cabe destacar en el caso del programa Consolidar la consecución de un proyecto "Nanobiomed" dirigido a la utilización de nanopartículas en el diagnóstico y la terapia. En el caso del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, se creó dentro de la convocatoria de Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) el Ciber-BBN dedicado a Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina que desarrollará actividades de investigación (básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud) y de desarrollo tecnológico. Finalmente el ministerio de Industria en la convocatoria CENIT ha financiado hasta el momento dos proyectos industriales dedicados a la liberación de fármacos (proyecto Nanofarma) y el proyecto Oncnosis dedicado al diagnóstico y terapia para cuatro tipos de cáncer.

La Plataforma Española de Nanomedicina (Nanomedspain) reconocida como Red Temática por el Ministerio de Educación y Ciencia, cuenta actualmente con más de 70 participantes con una gran representación del sector industrial. En esta Plataforma, la industria española del sector biomédico y biotecnológico juega un papel fundamental, apoyada de manera muy activa por numerosos centros tecnológicos, organismos de investigación, universidades, hospitales así como por la administración pública española.

La política europea en materia de ciencia y tecnología se define en el VII Programa Marco (VII-PM) de la UE. En el séptimo programa marco, en el que la nanomedicina aparece tanto en las convocatorias de salud, como de nanotecnológica y materiales para la producción, como en ICT. En el VII Programa Marco, uno de los ocho programas específicos en el VI-PM denominado "Nanotecnología y Nanociencia, materiales multifuncionales basados en el conocimiento y nuevos dispositivos y procesos de producción" fue dotado con más de 1.000 millones de euros para el periodo 2002-2006. Entre este programa y los correspondientes a IST

y Salud, la participación española en proyectos de nanotecnología relacionada con la biomedicina ha sido de unos 30 proyectos (incluyendo acciones de movilidad de personal de investigación). Así mismo en el marco de la estrategia comunitaria en Nanotecnología se constituyó en 2005 una Plataforma Tecnológica Europea en Nanomedicina. La Plataforma está constituida por empresas, asociaciones industriales, universidades y centros de investigación. Desde el momento de su fundación se inició también la actividad de la plataforma espejo nacional de Nanomedicina.

Finalmente es de destacar el papel de las comunidades autónomas como Cataluña, Madrid, Aragón, Galicia o Andalucía, entre otras, en potenciar dentro de sus planes de investigación la nanomedicina, ya sea mediante la financiación de proyectos como en la creación de nuevos institutos como son el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) , el Instituto Catalán de Nanotecnología (ICN) , El Instituto de Nanotecnología de Aragón (INA), el instituto de nanociencia y Nanotecnología de Madrid (IMDEA Nanociencia), el Instituto de Nanotecnología del País Vasco, o el Laboratorio Ibérico Internacional de Nanotecnología (INL) de Braga.

Grupos Españoles y Europeos más relevantes

En el gráfico aparecen los clústers más relevantes en Nanomedicina en EE.UU y Europa según un informe de 2004 de la VDI alemana.

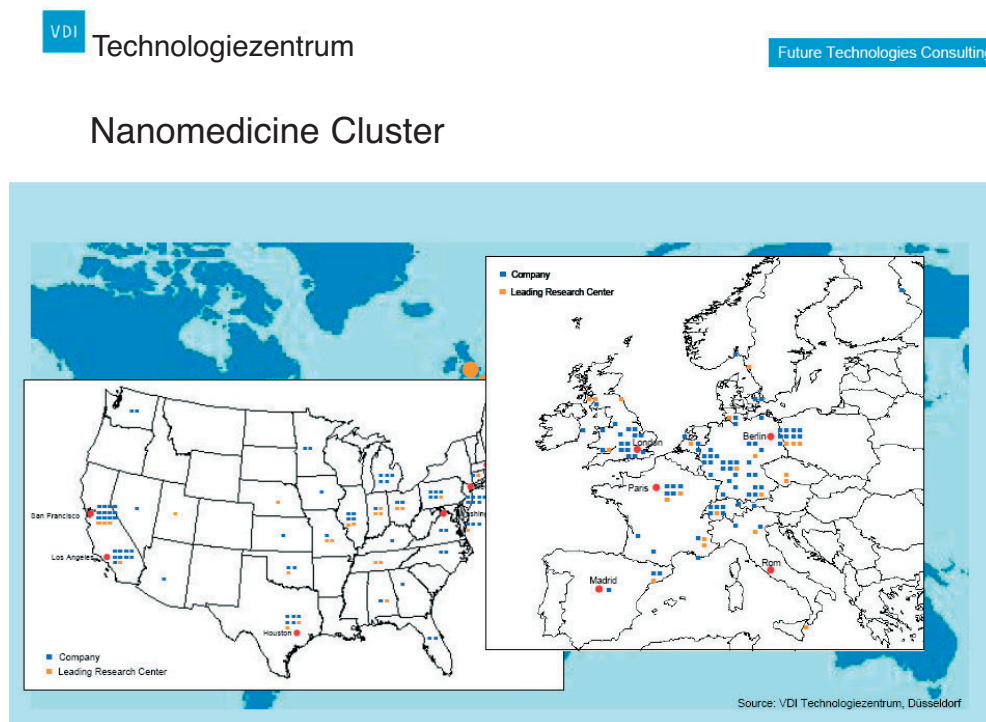
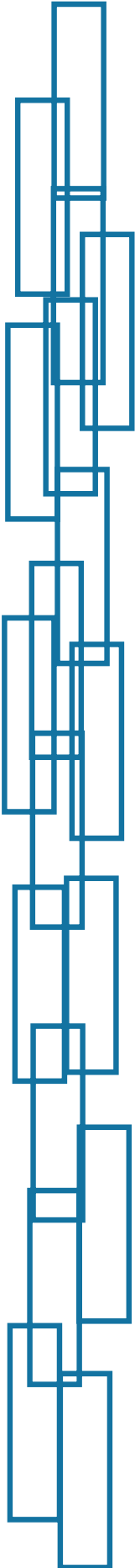


Figura 2. Clúster en Nanomedicina en USA y Europa.

El desarrollo de *Nanosistemas Terapéuticos* es fruto de un esfuerzo multidisciplinar que necesita de la participación de investigadores de áreas científicas y técnicas como Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, Ciencia y Tecnología de Materiales, Química Orgánica, Química Fundamental, Física Aplicada, Nanociencia, Biología Celular, Fisiología, Inmunología, Farmacología, Bioquímica de Conjugados, Biología Molecular. En España, la introducción de las nanotecnologías aplicadas a los





sistemas de liberación de fármacos y actividades relacionadas se iniciaron dentro de Dpto. de Tecnología Farmacéutica en la Universidad de Santiago a mediados de los años 80. Desde esa fecha hasta hoy se ha generado una importante masa crítica, no sólo en centros académicos y públicos sino también en el sector privado. De hecho, algunas compañías farmacéuticas españolas consolidadas o emergentes (e.g. Almirall, Ferrer, Faes Farma, Esteve, Salvat, Rovi, PharmaMar, Genetrix, GP-Pharma) e internacionales implantadas en España (Ipsen Pharma, Pierre Fabre, Pfizer) han dedicado algunos esfuerzos a desarrollar proyectos en el ámbito de los Nanosistemas Terapéuticos. Otras compañías han hecho de este ámbito una gran parte de su actividad industrial o modelo de negocio (e.j. Lipotec, Advancell, Activery).

En septiembre de 2005 se constituyó la primera Red Temática Española de Investigación en "Sistemas de Liberación de Moléculas Activas" (SLMA). Esta red ha sido promovida por cuatro grupos de investigación de diferentes universidades españolas (La Laguna, Navarra, Vitoria y Santiago de Compostela) y cuenta con el apoyo económico del MEC (Programa de Acciones Complementarias).

En España existe una importante experiencia en el diseño de sistemas de liberación basados en nanopartículas magnéticas (fundamentalmente en óxidos de hierro), que podrían vehiculizarse de forma selectiva utilizando campos magnéticos (además de su utilización a más corto plazo en imagen por resonancia magnética). Por otra parte y dirigiendo la mirada hacia aspectos económicos y de estrategia empresarial, la reformulación de moléculas ya comercializadas bajo la forma de Nanosistemas y la tecnología afín en moléculas en fase de desarrollo y evaluación clínica, les confiere a estos un importante valor añadido que abarca desde diferenciación frente a la competencia, extensión de la vida de patente de un fármaco como protección a la entrada de genéricos y un incremento de retorno de la inversión gracias a que los sistemas de liberación logran productos de mayor calidad que pueden fácilmente convertirse en *blockbusters*.

España es el cuarto país europeo en cuanto a gasto en diagnóstico *in vitro*, en lo que se refiere a reactivos, por detrás de Alemania, Italia y Francia. Esta realidad hace suponer que la implantación de nuevas tecnologías para la mejora del diagnóstico permitirá a España permanecer en el grupo de cabeza en cuanto a gasto en tecnología diagnóstica. Existen en la actualidad en España más de un centenar de grupos dedicados total o parcialmente al I+D en nanodiagnóstico. Esta abundancia de pequeños grupos de trabajo conduce a la falta de coordinación y de sinergias que permitan sacar el máximo rendimiento y competitividad al esfuerzo que se está realizando. Sería necesaria la continuación de las iniciativas iniciadas dentro del programa Ingenio 2010 que engloben ciencia y tecnología en el marco de la colaboración entre los centros públicos y las empresas privadas. El diagnóstico por su propia naturaleza precisa además de validaciones externas coordinadas, que en España todavía están lejos de ser tratadas por la administración mediante los protocolos adecuados.

En el ámbito de medicina regenerativa en España hay media docena de empresas, con un número importante de grupos de investigación en biomateriales, biomecánica e ingeniería tisular. En estos momentos se puede indicar que todos los grupos con más capacidad de evolución se encuentran involucrados en las iniciativas Consolider, CIBER-BBN y CENIT que se han concedido.

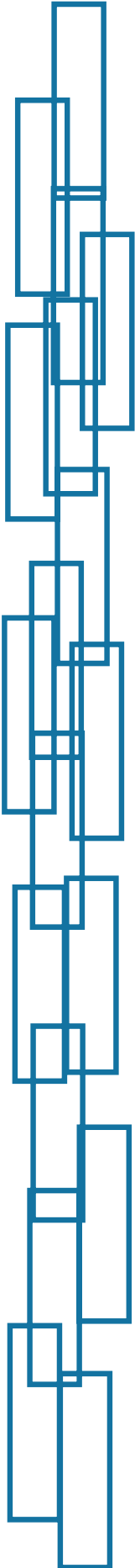
5. Conclusiones y Recomendaciones

A diferencia de otras áreas de la Nanotecnología, las diferentes aplicaciones de la Nanomedicina comenzarán a tener resultados visibles en los próximos 10–15 años. Esto se debe a que los productos que se desarrollen mediante Nanotecnología para su aplicación en salud humana deben seguir unos protocolos de ensayo más largos y están sometidos a una regulación más estricta. Según la encuesta realizada entre expertos y publicada en el informe de vigilancia tecnológica de Madri+d, la tecnología que se sitúa con un desarrollo más cercano, para los próximos cinco años, es la integración de sistemas en *lab-on-a-chip*. Se trata de una tecnología más madura que el resto y que ya se encuentra disponible de forma comercial. El desarrollo de nuevos agentes de contraste, la mejora del acceso de fármacos a zonas restrictivas y el autoensamblado de materiales son las otras tecnologías cuyo desarrollo se sitúa en un período de tiempo inferior a diez años. En cuanto a las tecnologías cuyo desarrollo se muestra más lejano, tendríamos la construcción de una tomografía intracelular que trabaje a tiempo real, el desarrollo de nanosensores capaces de activar y controlar de forma específica genes implicados en el crecimiento de tejidos, el desarrollo de tratamientos preventivos basados en la activación de genes mediante estímulos bioactivos y los sistemas de liberación de fármacos selectivos y dirigidos de forma específica a la célula y órgano en cuestión, necesitan un período de unos 15 años para alcanzar un alto grado de desarrollo. Todas estas tecnologías son más complejas en cuanto a que requieren de una mayor integración de las diferentes áreas de la Nanomedicina y no se limitan a un sola área de aplicación, son tecnologías horizontales y que tratan de integrar en un mismo dispositivo diagnóstico y terapia.

Específicamente, la nanotecnología aplicada al diagnóstico traerá mejoras significativas en el sector en cuanto a rapidez, sencillez, bajo coste y fiabilidad de los dispositivos. Ello redundará en la mejora de la calidad de vida debido a la mejora en la eficacia diagnóstica en especial en relación con la detección en fase temprana de enfermedades que hoy son de elevado impacto social. En consecuencia, permitirá la implantación efectiva de la llamada terapia individualizada que va a constituir el pivote fundamental de la medicina del futuro. Aún siendo la nanotecnología un campo muy prometedor en diagnóstico, la Unión Europea sigue estando detrás de países como los EE.UU. y Japón. La situación en España es todavía más preocupante ya que a la falta de inversiones y financiaciones se une la atomización de grupos de trabajo lo que impide las sinergias. Esto conlleva a la falta de competitividad por una parte, y por otra a la ausencia de una masa crítica que permita el desarrollo de nanotecnología competitiva que satisfaga la demanda de mejoras en el diagnóstico clínico tanto *in vitro* como *in vivo*.

En el caso de la Ingeniería Tisular es un área de investigación multidisciplinar de muy reciente creación (el primer producto fue aprobado para su uso en clínica humana en 1996). La investigación en este área representa una prioridad desde el punto de vista de financiación de los estados miembros de la Comunidad Europea. Las áreas más apoyadas son los biomateriales, células y biomoléculas. Será necesario profundizar en el conocimiento de las células troncales tanto adultas como embrionarias. Son muy escasos los resultados de investigación que han sido transferidos al sector industrial. La nanotecnología aplicada a la liberación de fármacos para generar lo que denominados *Nanosistemas Terapéuticos* es un área multidisciplinar y representa una prioridad para el avance en el tratamiento, diagnóstico y prevención de las enfermedades.





La necesidad de este carácter multidisciplinar obliga a la participación de áreas científicas y técnicas hasta la fecha poco implicadas en el ámbito del diseño y desarrollo de sistemas de liberación de fármacos como puede ser Química Orgánica y de Bioconjugación, Ingeniería de Procesos, Inmunología, Ciencia de Materiales, Investigación Clínica, por citar los ejemplos más significativos. La necesidad de evaluación clínica de las tecnológicas a desarrollar al considerar el fin último de las mismas la administración en seres humanos para el tratamiento de enfermedades, obliga a la implicación de las agencias regulatorias del medicamento con el fin de constituir un terreno de definición regulatoria sobre el que puede progresar el desarrollo y evaluación de los *Nanosistemas Terapéuticos*.

Es obvio que la Nanomedicina está aún en una fase embrionaria, donde prima la tarea de investigación básica y orientada. Pero es en los próximos 10-15 años cuando los resultados de esta investigación deben transferirse a aplicaciones que sean plenamente operativas dentro del sistema sanitario tanto en la prevención y diagnóstico como en la terapia. Como sector innovador de alto nivel tecnológico, las cuantiosas inversiones necesarias para desarrollar estos productos basados en nanotecnología requerirán encontrar aplicaciones donde el beneficio de su utilización sea substancial y permita afrontar problemáticas asistenciales que hasta el momento no se han podido abordar ya sea por cuestiones científicas (mejora de las prestaciones) o económicas (disminución de costes). Los próximos años serán claves para el desarrollo de aquellas prácticas médicas, incluyendo la prevención, el diagnóstico y la terapia, que requieren tecnologías basadas en interacciones entre el cuerpo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica. Estamos convencidos que España puede tener un papel relevante en esta evolución de la Nanomedicina, al contar con centros de investigación punteros, un sector industrial farmacéutico y biotecnológico interesado en incorporar nuevas tecnologías y un sistema asistencial basado en una red de hospitales con una investigación básica y clínica de nivel internacional.

- Las características de las nanofabricaciones presentan gran dispersión, fruto de la falta de exactitud y precisión (reproducibilidad) de los sistemas de medida, por lo que la metrología debe integrarse en los procesos productivos.
- No existen patrones de calibración que cubran todas las necesidades de la nanoescala, por lo que es necesario desarrollarlos con urgencia.
- Deben fabricarse instrumentos metrológicamente fiables, que permitan la caracterización adecuada de los nuevos patrones, empleando éstos posteriormente para dotar de trazabilidad a los instrumentos habituales.
- Debe mantenerse una buena base de datos con información actualizada sobre desarrollos en nanometrología.
- Debe mejorarse la divulgación y difusión continua del conocimiento, desde los Institutos de Metrología hacia los agentes implicados en el desarrollo de la nanociencia y la nanotecnología.

