



Universidad de Chile
Programa Académico de Bachillerato

NANOPARTÍCULAS COMO SENSORES PARA APLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Ensayo Monográfico para la obtención del grado académico de
Bachiller en Ciencias Naturales y Exactas

Estudiante: Mauricio Esteban Araya Troncoso
Profesor Guía: Rodrigo Andrés Valenzuela Fernández

6 de diciembre de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. MARCO TEÓRICO.....	6
3.1 Nanotecnología, nanomedicina y nanodiagnóstico.....	6
3.2 Luminiscencia y quimioluminiscencia.....	7
3.3 Tipos de nanopartículas usadas en el diagnóstico clínico.....	9
3.3.1 Nanopartículas metálicas.....	9
3.3.2 Nanopartículas magnéticas.....	11
3.3.3 Puntos cuánticos.....	12
3.4 Aplicación diagnóstica de las nanopartículas.....	13
3.4.1 Nanopartículas en enfermedad de Alzheimer.....	13
3.4.2 Nanopartículas en diabetes mellitus.....	15
3.4.3 Nanopartículas en enfermedades cardiovasculares.....	16
3.4.4 Nanopartículas en cáncer.....	18
4. CONCLUSIÓN.....	20
5. BIBLIOGRAFÍA.....	21
6. ANEXOS.....	26

1. RESUMEN

En el presente trabajo monográfico se expone un análisis sobre el uso de nanopartículas como sensores en sistemas de reconocimiento para realizar diagnósticos clínicos, a través de la identificación de biomarcadores relacionados con enfermedades que afecten a las personas. De este modo, primero se introducirán los conceptos de nanotecnología, nanomedicina y nanodiagnóstico, con el fin de contextualizar el área de trabajo a estudiar. Luego, se desarrollarán brevemente los conceptos de luminiscencia y quimioluminiscencia, dado que ambos están relacionados con las propiedades presentes en la mayoría de las nanopartículas estudiadas. Después se entregará una breve descripción de nanopartículas utilizadas con fines diagnósticos y, posteriormente, se expondrá sobre algunas enfermedades de interés en que se han utilizado -o se han propuesto utilizar- nanopartículas como sensores con el propósito de identificar estas enfermedades por vía de detección diagnóstica.

Finalmente, se realizará una reflexión final sobre las actuales y las potenciales aplicaciones futuras que tiene el uso de las nanopartículas como sensores en el diagnóstico clínico.

Palabras clave: Nanotecnología, nanopartículas, sensores, nanomedicina, diagnóstico.

2. INTRODUCCIÓN

Diversas patologías como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades crónicas en general han incrementado últimamente su incidencia en la población mundial. Y si lo anterior es de por sí una mala noticia, se debe considerar además el aumento de la expectativa de años de vida a nivel general de las personas en los tiempos actuales, lo que implica que quienes se vean afectados por estas enfermedades crónicas -muchas de ellas de carácter degenerativo y mortal si no se tratan a tiempo- deberán vivir varios años, o sea, una gran parte de su vida lidiando con el desarrollo de algunas de estas enfermedades, en particular siendo ya adultos mayores (Neira-Vallejos y Ortiz, 2020; Ochoa-Vásquez et al., 2018).

Por lo anterior, la necesidad de realizar nuevas técnicas de diagnóstico temprano que estén al alcance de todos, que puedan ser realizado por trabajadores que no sean necesariamente especialistas, que entreguen resultados rápidos y efectivos, y sin poner en riesgo la salud de quien se somete a un examen diagnóstico, ha llevado a que se realicen avances técnicos y científicos en las áreas de la biomedicina relacionadas con la identificación temprana de enfermedades. Dentro de las áreas que actualmente están aportando al desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico está la nanotecnología, la que a través de la utilización de nanopartículas para identificar patologías en las personas ha dado origen a una rama denominada nanodiagnóstico. Así, la utilización de nanopartículas en la detección idealmente precoz de enfermedades ha aparecido como una opción novedosa frente a las técnicas y métodos diagnósticos actuales (Griñán, 2018; Jiménez, 2022; Khizar et al., 2022).

Los métodos actuales del nanodiagnóstico aún presentan algunas limitaciones que afectan el valor predictivo en la identificación de enfermedades. Sin embargo, al corresponder generalmente a métodos de diagnósticos fáciles de realizar, además de entregar resultados rápidos, ser seguros y, en muchos casos, más baratos que algunas técnicas actuales de diagnóstico clínico (Perejón, 2020), el nanodiagnóstico aparece

como una tecnología con un futuro prometedor, pero que necesita del trabajo técnico y científico para optimizar su valor predictivo en la identificación de enfermedades.

Es por esto por lo que es importante estudiar la ciencia y tecnología que está respaldando el desarrollo del nanodiagnóstico como posible alternativa a los métodos tradicionales de diagnóstico clínico.

En esta monografía se realizará una aproximación al uso de nanopartículas como sensores con fines diagnósticos desde el área de la ciencia de los materiales, que complementa la química y la física, dado lo relacionada que están estas áreas en el campo de la nanotecnología y de sus ramas. Así, los objetivos de este trabajo monográfico son:

- Relacionar la nanotecnología con la biomedicina.
- Reconocer y estudiar nanopartículas utilizadas como sensores en el diagnóstico clínico.
- Presentar algunos usos diagnósticos de las nanopartículas en enfermedades específicas.
- Reflexionar sobre el futuro que propone el desarrollo del nanodiagnóstico.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Nanotecnología, nanomedicina y nanodiagnóstico

La nanotecnología es el desarrollo de la ciencia e ingeniería orientada al diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos a escala nanométrica (1 - 100 nm) en al menos una dimensión; estos materiales y dispositivos se denominan nanomateriales (Medina et al., 2020; Mejías, 2020). A su vez, cuando los nanomateriales presentan todas sus dimensiones en el rango de la escala nanométrica, estos se denominan nanopartículas (Toyos, 2019).

Debido a sus propiedades, los nanomateriales tienen diversas aplicaciones en distintas áreas de la vida humana: industria textil, transporte, materiales de construcción, electrónica, comunicaciones, entre otras (De la Rosa et al., 2020; Mejías, 2020). Una aplicación muy importante, y que aún no ha sido mencionada, es la nanomedicina.

La nanomedicina corresponde a la aplicación de la nanotecnología en el campo de la biomedicina, perfilándose como una de las ramas de la nanotecnología con mayor proyección en un futuro próximo debido a sus importantes potenciales aplicaciones, especialmente diagnósticas y terapéuticas (Griñán, 2018; Jiménez, 2022). La nanomedicina comprende principalmente tres áreas (Martínez et al., 2020):

- Nanodiagnóstico: Es el área de la nanomedicina que tiene por objetivo el diagnóstico clínico, idealmente temprano, de enfermedades a nivel celular o molecular mediante la creación, el desarrollo y la utilización de nanomateriales como sensores en sistemas de reconocimiento (Martínez et al., 2020).

- Nanoterapia: Es el área de la nanomedicina que consiste en el diseño y aplicación de nanomateriales que contengan elementos de reconocimiento para actuar, transportar y liberar medicamentos -de forma controlada- solo dentro de las células o áreas específicamente afectadas en diversas patologías. De este modo, se utilizan nanomateriales como agentes terapéuticos para tratar enfermedades (Martínez et al., 2020).
- Nanomedicina regenerativa: Es el área de la nanomedicina que tiene por objetivo la reparación o sustitución de tejidos y órganos dañados a través de la aplicación de métodos procedentes de la terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias bioregenerativas y la ingeniería de tejidos, donde se busca diseñar estructuras adecuadas para favorecer el crecimiento de tejidos -y la producción y organización de matriz extracelular- en las zonas dañadas (Martínez et al., 2020).

Con respecto al caso particular del nanodiagnóstico, este ha generado un gran interés en los campos de la biomedicina y la nanotecnología debido a los importantes avances logrados en esta área, que han permitido tanto aumentar la sensibilidad y la selectividad diagnósticas, como disminuir el tiempo de detección de algunas enfermedades con respecto a las maneras tradicionales de realizar diagnósticos clínicos, facilitando así la identificación temprana de estas enfermedades (Khizar et al., 2022).

3.2 Luminiscencia y quimioluminiscencia

La luminiscencia corresponde a la emisión radiativa espontánea que presenta una sustancia luego de ser perturbada por una fuente de energía externa. El proceso de luminiscencia de una sustancia ocurre debido a que una perturbación incidente promueve a los electrones de esta sustancia que se encuentran en el estado electrónico basal hacia un estado electrónico de mayor energía, debido a la absorción

de fotones. Los ejemplos más comunes de luminiscencia corresponden a la fluorescencia (luminiscencia de corta duración que no presenta cambios en la multiplicidad de espín) y la fosforescencia (luminiscencia de larga duración debido al cambio de multiplicidad de espín) (Valenzuela, 2021).

El mecanismo por el cual ocurre la luminiscencia se explica, básicamente, por la absorción de energía y promoción de los electrones hacia un estado excitado, transferencia de la energía de excitación, y la posterior relajación hacia el estado basal acompañado de la emisión de luz (Valenzuela, 2021). De este modo, el proceso de luminiscencia consiste en la radiación -no térmica- en forma de luz donde una sustancia emite fotones de luz a partir de la energía previamente adquirida por sus electrones. Esta emisión sucede principalmente en regiones visibles del espectro electromagnético, y es producida a una longitud de onda superior a la que se produce la radiación activante (Badía, 2021).

Hay una amplia variedad de tipos de luminiscencia en función de la fuente de excitación que la produce (Badía, 2021). En el caso particular de la quimioluminiscencia, esta corresponde a un tipo de luminiscencia generada por la energía proveniente de una reacción química, dando origen a la emisión de luz dentro del espectro electromagnético ultravioleta-visible (Badía, 2021; Yang et al., 2020). En el contexto del uso de esta propiedad en sistemas de nanodiagnóstico, y de sensores en general, se tiene que ciertas sustancias -como pueden ser reactantes, productos intermediarios y fluoróforos- se activan por oxidación dando origen a la formación de un intermediario oxidado de alta energía, el que se descompondrá o transferirá su energía a los fluoróforos cercanos para luego volver a su estado fundamental acompañado de la generación de luminiscencia (Yang et al., 2020).

3.3 Tipos de nanopartículas usadas para el diagnóstico clínico

3.3.1 Nanopartículas metálicas

Las nanopartículas (NPs) metálicas son las NPs más atractivas para aplicaciones como sensores en la actualidad, en especial las NPs de metales nobles como las NPs de oro (AuNPs) y las NPs de plata (AgNPs), debido a sus propiedades optoelectrónicas únicas, las que dependen de su tamaño, forma, estructura, encapsulación y montaje (De la Rosa et al., 2020; Martínez, 2022; Ricra, 2018).

Las AuNPs presentan características particulares que las convierten en excelentes opciones para su uso como sensores en el nanodiagnóstico, entre las que se encuentran el poseer una elevada área superficial, ser fácilmente funcionalizables -lo que permite conjugar una gran variedad de moléculas-, tener una alta capacidad de penetración en membranas celulares, y poseer propiedades ópticas inducidas por el efecto de Plasmón de Resonancia Superficial (SPR) (Vásquez, 2022).

- Plasmones de Resonancia Superficiales Localizados

Los plasmones de resonancia superficiales son resultado del acoplamiento de los electrones libres ubicados en la superficie de un metal -los que corresponden a la banda de conducción del metal- con un campo eléctrico externo. Estos electrones libres oscilarán colectiva y coherentemente en respuesta a la interacción con un campo eléctrico externo incidente si éste último cumple con las condiciones adecuadas de frecuencia y de momento (De la Rosa et al., 2020; Rojas, 2020; Vásquez, 2022). Esta oscilación de los electrones libres origina ondas electromagnéticas confinadas que poseen una frecuencia de resonancia particular y que pueden ser propagantes o no propagantes, determinando dos tipos de plasmones de resonancia superficiales: los que se pueden excitar en superficies continuas y generan ondas propagantes corresponden a los Plasmones de Resonancia Superficiales Propagantes (PSPR), mientras que los que se excitan en nanoestructuras aisladas y generan ondas no

propagantes corresponden a los Plasmones de Resonancia Superficiales Localizados (LSPR) (De la Rosa et al., 2020; Rojas, 2020).

- Plasmones de Resonancia Superficiales Localizados en las AuNPs

Las propiedades ópticas de las AuNPs -como así también la de las AgNPs- se originan a partir de los LSPR. Cuando la nube de electrones de las AuNPs interactúa y resulta desplazada por un campo eléctrico externo de luz incidente, la atracción coulombica de los electrones hacia los núcleos de la red cristalina actúa como una fuerza restauradora, generando una condición de resonancia en una estrecha región del espectro electromagnético, la que corresponde al denominado Plasmón de Resonancia Superficial Localizado (LSPR) (Osorio et al., 2019; Tapia, 2021; Vásquez, 2022). El LSPR en las AuNPs depende de la densidad de electrones presente en los orbitales f , del medio efectivo, del índice de refracción, como también del tamaño, forma y separación existente entre estas NPs; es decir, la ubicación espectral del LSPR se puede sintonizar cambiando tanto el tamaño y forma de las NPs, como también las propiedades del medio en que se encuentran (De la Rosa et al., 2020; Rojas, 2020).

- Amplificación Raman y Amplificación Luminiscente

El origen de la amplificación de señales es dado por la formación de un dipolo inducido debido a la oscilación proveniente de la perturbación de la nube de electrones de las NPs. Este dipolo inducido genera un campo eléctrico adicional, dando como resultado un campo eléctrico total mayor que el campo eléctrico de la radiación electromagnética incidente. El campo eléctrico adicional, generado por la superficie metálica, dependerá de la forma, el tamaño y la función dieléctrica del metal del que estén formadas las NPs (Valenzuela, 2021).

Hasta el momento, el mecanismo que presenta la amplificación de señales luminiscentes ha sido descrito para moléculas y puntos cuánticos que presentan fluorescencia, y es similar al mecanismo de amplificación de señales en espectroscopía

Raman. Sin embargo, existe una diferencia fundamental entre las ampliaciones de señales en espectrometrías Raman y luminiscente: la ampliación de señales en espectrometría Raman se produce cuando el analito se encuentra a una distancia menor a 1 nm, mientras que la ampliación de la señal luminiscente es favorecida a distancias entre NP y fluoróforo mayores a 2nm (Valenzuela, 2021).

3.3.2 Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas (MNPs) son NPs inorgánicas que presentan la característica de poder ser guiadas fácilmente por un campo magnético externo debido a que presentan momento magnético, lo que las convierte en NPs muy atractivas para diversas aplicaciones, y generando gran interés en investigadores de diversos campos, incluyendo catálisis, fluidos magnéticos, almacenamiento de datos, remediación ambiental y nanomedicina (Peralta, 2021). Las MNPs están compuestas por elementos que presentan propiedades magnéticas, tales como hierro (Fe), Níquel (Ni), Cobalto (Co), Manganeso (Mn), Cromo (Cr), ciertos Lantánidos, y algunos óxidos de estos elementos ya mencionados. Estas sustancias poseen un momento magnético permanente intenso, lo que implica que estas sustancias tienen características ferromagnéticas. Cuando el tamaño de estos materiales se reduce hasta el orden de un dominio magnético, como ocurre cuando se trabaja con nanopartículas, adquieren un comportamiento superparamagnético, con alta susceptibilidad magnética, y con remanencia y coercitividad prácticamente nulas (Peralta, 2021). Esto significa que, cuando las MNPs se encuentran expuestas a un campo magnético externo, los momentos magnéticos de estas nanopartículas se alinean en la dirección del campo, y, en la ausencia de este, no permanecen magnetizadas (Peralta, 2021).

Para utilizar MNPs *in vivo*, estas NPs deben ser escogidas en función de su biodegradabilidad y tamaño. Además, no deben ser ni tóxicas ni inmunogénicas, y en el caso de administración intravenosa las MNPs deben tener un tamaño que evite la formación de trombos en los conductos capilares. Las MNPs más pequeñas se eliminan vía renal, las más grandes serán fagocitadas principalmente por macrófagos del hígado,

bazo y médula espinal, y por células dendríticas. En el caso particular del hígado, las células de Kupffer capturan a las MNPs en lisosomas, para luego ser vertidas en la bilis para su posterior eliminación del cuerpo. Finalmente, si las MNPs son biodegradables, entonces sus productos de descomposición pueden ser absorbidos por cualquier célula mediante pinocitosis (Mateu, 2021).

3.3.3 Puntos cuánticos

Los puntos cuánticos (QDs) son cristales semiconductores con diámetros en el rango de unos pocos nanómetros. Muestran propiedades de fluorescencia, un alto rendimiento cuántico y espectros de emisión de fluorescencia que dependen del tamaño de la banda prohibida de los QDs, el que puede modificarse cambiando el tamaño de estas nanopartículas; por lo tanto, esta última propiedad permite sintonizar los espectros de emisión de fluorescencia de los QDs modificando el tamaño de estos, siendo esto posible debido a que presentan el llamado “efecto de confinamiento cuántico”. El efecto de confinamiento cuántico ocurre cuando el movimiento de los electrones queda confinado en, al menos, una dirección menor a 100 nm. El confinamiento puede ser débil, mediano y fuerte para una, dos y tres dimensiones, respectivamente (De la Rosa et al., 2020; Novoa, 2021). El confinamiento cuántico está presente en todos los semiconductores de baja dimensionalidad, denominándose “pozo cuántico” cuando se describe un confinamiento cuántico en una sola dimensión, “cable cuántico” en 2 dimensiones, y “punto cuántico” en 3 dimensiones (Novoa, 2021); en el caso particular de los QDs, estos se encuentran confinados en sus tres dimensiones, lo que le confiere propiedades optoelectrónicas únicas en comparación con otras nanoestructuras (Carrasco, 2021).

El confinamiento cuántico es el responsable de la luminiscencia de los puntos cuánticos (Carrasco, 2021). En materiales semiconductores, el nivel inferior de la banda de valencia está casi llena de electrones, mientras que la banda del nivel inmediatamente superior, que corresponde a la banda de conducción, permanece casi vacía; de manera que los electrones pueden saltar desde la banda de valencia hacia la

banda de conducción, pasando por la banda prohibida, que corresponde al diferencial de energía que separa a las bandas de valencia y de conducción entre sí (Carrasco, 2021; De la Rosa et al., 2020). Las bandas cargadas opuestamente, el electrón excitado y el hueco cargado positivamente, se unen mediante fuerzas de Coulomb electrostáticas, dando lugar a una cuasipartícula eléctricamente neutra conocida como excitón (De la Rosa et al., 2020). Así, el proceso de luminiscencia en los QDs consiste en la creación de un excitón (hueco-electrón), en que un electrón sale de la banda de valencia debido a la acción de la absorción de luz ultravioleta a la banda de conducción, dejando un hueco que será cubierto por otro electrón liberando un fotón en longitudes de onda dentro del rango visible del espectro electromagnético (Carrasco, 2021; De la Rosa et al., 2020).

La ventaja que entrega el uso de puntos cuánticos como sensores es que ajustando el tamaño de los QDs se puede modificar la longitud de onda de emisión de fluorescencia del material, lo que permite obtener una amplia gama de colores en el rango visible del espectro electromagnético, de modo que, mientras más pequeños sean los QDs, el espectro de emisión de fluorescencia del material se caracterizará por estar más desplazado hacia la emisión ultravioleta del espectro electromagnético (Carrasco, 2021; De la Rosa et al., 2020).

3.4 Aplicación diagnóstica de las nanopartículas

3.4.1 Nanopartículas en enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia -y una de las principales causas de morbilidad- en adultos mayores. Se caracteriza por manifestar un cuadro clínico de deterioro progresivo de las habilidades cognitivas -siendo particularmente afectada la memoria a corto plazo-, ocasionando la reducción de la independencia funcional y, por consiguiente, de la autonomía personal y de la calidad de vida de quien lo padece (Barragán et al., 2019).

Aun cuando se desconocen las causas fisiopatológicas de la enfermedad de Alzheimer, los estudios en pacientes han permitido determinar que este padecimiento suele presentar como hallazgo patológico, en el cerebro de las personas afectadas, la agregación intracelular anormal de la proteína tau hiperfosforilada, y el mal plegamiento y acumulación extracelular del péptido β -amiloide (Barragán et al., 2019; Calderón-Garcidueñas y Duyckaerts, 2018; Tapia, 2021).

En base a lo anterior, una posible aplicación futura de los nanosensores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer es la detección de los agregados del péptido β -amiloide extracelular y de la proteína tau hiperfosforilada intracelular -por medio del uso de sensores nanoplasmonicos- puesto que la acumulación de ambas moléculas parece actuar tempranamente como biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer (De la Rosa et al., 2020; Lavoz, 2020, Tapia, 2021).

- Nanopartículas de oro en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

Las AuNPs presentan la propiedad de LSPR, por lo que pueden emplearse para localizar material genético y proteínas de interés en el interior de las células, resultando interesante su acoplamiento a nanofibras ópticas, que emplean técnicas nanoplasmonicas, para el estudio de la expresión de proteínas y posibles modificaciones postraduccionales que ocurren en las patologías neurodegenerativas, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer (Liang et al., 2016).

Se han estudiado las puntas de nanosondas funcionalizadas con anticuerpos A β 42 y tau-PS262 recubriendo a las nanopartículas de oro. Primero, se introdujeron estas nanosondas en las células, generando dentro de la célula la unión específica entre las proteínas blanco y los respectivos anticuerpos. Luego, al aplicar una luz incidente, se generó un espectro LSPR diferente, quedando de manifiesto la modificación de la longitud de onda de la luz emitida como consecuencia de la interacción proteína-anticuerpo, la que, a su vez, es variable en función de la concentración de la proteína. En el futuro se espera realizar pruebas utilizando múltiples

sondas que permitan realizar esta experiencia en varias células al mismo tiempo, mejorando así el rendimiento diagnóstico de esta prueba (Liang et al., 2016).

3.4.2 Nanopartículas en diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizada por la manifestación clínica de hiperglucemia crónica en las personas, acompañada de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El origen y la etiología de esta enfermedad es diversa, pero siempre conllevan la existencia de alteraciones en la secreción de la insulina, o en la sensibilidad que el cuerpo presenta a la acción de la insulina, o a ambas situaciones (Castro, 2020; Espinoza, 2022). Una manera sencilla que se ha utilizado para distinguir entre tipos distintos de diabetes mellitus es la que la distingue entre la diabetes mellitus tipo I y la diabetes mellitus tipo II. La diabetes mellitus tipo I corresponde al 10% de los casos de diabetes mellitus, y se manifiesta como resultado de una respuesta autoinmune que se traduce en la incapacidad de producción de insulina debido a la destrucción de las células β pancreáticas -células productoras y secretoras de insulina- mediada por linfocitos T; mientras que la diabetes mellitus tipo II presenta una mayor prevalencia con un 90% de los casos de diabetes mellitus, y se caracteriza por la existencia de resistencia a la insulina, alteración en la homeostasis general de la glucosa, y disfunción asociada de las células β pancreáticas (Soler, 2017).

- Distintos nanosensores para el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus

Debido a la fisiopatología característica de la diabetes mellitus, esta puede ser diagnosticada sensando tanto la cantidad y el estado de las células β pancreáticas, como la concentración sanguínea de glucosa. Por ende, estas características también pueden ser consideradas para diagnosticar diabetes mellitus por medio del uso de nanopartículas (Soler, 2017; Urrejola et al., 2018).

Para el caso del diagnóstico en base al estudio de las células β pancreáticas se pueden emplear nanopartículas magnéticas. Por ejemplo, utilizar nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro -conjugado con exendina-4 para el reconocimiento y unión a las células β pancreáticas (Lemmerman et al., 2020)-, como agente de contraste en resonancia nuclear magnética, permite obtener imágenes del estado de las células β pancreáticas, siendo útil para el diagnóstico precoz de diabetes mellitus. Además, permite realizar una cuantificación de las células β pancreáticas presentes *in vivo*, y monitorear una posible infiltración, por parte del sistema inmune, que conlleve a la destrucción de estas células del páncreas -en este último caso, con nanopartículas de hierro conjugadas con Ferumoxran-10 para el reconocimiento de células del sistema inmune en el páncreas- (Lemmerman et al., 2020; Soler, 2017).

Otro método posible es el uso de QDs junto a nanoláminas de disulfuro de tungsteno (WSQDs), los que cuentan con una actividad enzimática intrínseca similar a la de peroxidasa (Khataee et al., 2018). La glucosa, en un medio acuoso, es oxidada en una reacción enzimática, dando como productos de esta reacción ácido glucurónico, mientras que, en esta misma reacción mediada por enzima, una molécula de agua es convertida en peróxido de hidrógeno. Luego, como los WSQDs tienen actividad enzimática similar a peroxidasa, catalizan la reducción del peróxido de hidrógeno, oxidando a su vez al compuesto rodamina B. Así, la oxidación de rodamina B exhibirá una fuerte emisión quimioluminiscente, la que será proporcional a la concentración de peróxido de hidrógeno sobre el que actuaron los WSQDs, concentración que, a su vez, refleja indirectamente la concentración de glucosa existente antes de iniciar las reacciones enzimáticas. De este modo, se logra cuantificar la concentración de glucosa presente (ver figura suplementaria 1) (Irani-nezhad et al., 2019).

3.4.3 Nanopartículas en enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares corresponden a una serie de patologías que afectan tanto al corazón como a los vasos sanguíneos, representando la causa principal de morbilidad en el mundo. Algunas de estas patologías son: aneurisma aórtico,

infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión, aterosclerosis, entre muchas otras. Actualmente, la aplicación clínica de la nanotecnología se presenta como una gran promesa en el futuro para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, por medio del uso de diversos nanodispositivos (Vélez-Reséndiz y Vélez-Arvizu, 2018).

- Nanosensores para la detección de actividad proteasa alterada

La presencia de actividad proteasa alterada puede ser la causa de varias enfermedades, como las cardiovasculares o el cáncer, por lo que actúa como un biomarcador de interés para diagnosticar posibles patologías. De manera experimental ya se han desarrollado nanosensores sensibles a la actividad proteasa extracelular, pudiéndose, por ejemplo, cuantificar alguna alteración en la actividad proteasa examinando la presencia de fluorescencia en la orina, siendo así un método no invasivo de detección *in vivo* (Holt et al., 2018). Estos nanosensores, que constan de un núcleo metálico de óxido de hierro, pueden viajar dentro del cuerpo hasta detectar las zonas alteradas. Estos núcleos de óxido de hierro están cubiertos por sustratos de las proteasas, los que a su vez están unidos a una molécula fluorescente, tal como puede ser el isotiocianato de fluoresceína (FITC). Sin embargo, este nanosensor no emitirá fluorescencia inicialmente, sino que lo hará solo como resultado de un fenómeno de quimioluminiscencia cuando, por medio de una reacción química mediada por la enzima blanco respectiva, se libere la molécula fluorescente del núcleo magnético. Así, en el momento en que entren en contacto los sustratos de las proteasas del nanosensor -que rodean a los núcleos metálicos de óxido de hierro- con las enzimas relacionadas con la enfermedad, se producirá la escisión del sustrato, liberándose del núcleo magnético junto con la molécula fluorescente. Este complejo va a filtrarse en los riñones, debido a su tamaño menor a 5 nanómetros, y va a estar presente en la orina, donde presentará fluorescencia (ver figura suplementaria 2) (Holt et al., 2018).

La señal fluorescente puede aparecer en la orina aproximadamente a la hora y media de haber sido administrado el nanosensor por vía intravenosa. Se puede

cuantificar la fluorescencia por inmunoprecipitación. Si la actividad proteasa está alterada, aparecerá una mayor fluorescencia, lo que implica la presencia de una posible alteración cardiovascular (Holt et al., 2018).

3.4.4 Nanopartículas en cáncer

El cáncer es una patología caracterizada por la rápida multiplicación de células anormales que provocan la formación de tumores en el cuerpo, los que tienen el potencial de invadir a otros tejidos, incluso lejanos, provocando, eventualmente, la muerte de quien lo padece (Vásquez, 2022). Esta patología es desencadenada por alteraciones en el DNA -que pueden ser originadas por diversas causas- las que se traducen en la desregulación del ciclo celular y en la pérdida tanto de la diferenciación celular como de la capacidad de realizar apoptosis por parte de un grupo de células, generando así un aumento exacerbado en el número de estas células -denominadas células cancerosas o tumorales- por lo que se desarrollan tumores, e incluso metástasis (Casañas, 2021; Sánchez et al., 2022; Vásquez, 2022).

- Nanopartículas magnéticas en nanosensores para el reconocimiento de marcadores moleculares en el cáncer de próstata

Se está desarrollando un chip magneto-nanosensor -aún en estudio- que contiene nanosensores magnéticos y que es capaz de detectar la presencia de marcadores moleculares que están relacionados con el cáncer de próstata, en particular proteínas como el antígeno prostático específico (PSA), TARDBP, TLN1 y CALD1. La presencia de partículas magnéticas en estos nanosensores posibilita la generación de un campo magnético externo que va a producir un fenómeno denominado magnetorresistencia gigante (GMR), que emite una señal que se relaciona con la concentración de los marcadores moleculares reconocidos (Xu et al., 2019). El fenómeno de GMR se presenta comúnmente en materiales que poseen estructuras de películas delgadas compuestas por una secuencia de delgadas capas ferromagnéticas -que exhiban un fuerte magnetismo a temperatura ambiente- separadas entre sí por

otras capas diamagnéticas de igual espesor (Galvarro, 2018; Orfila, 2021; Romero-Arismendi et al., 2021).

Este chip posee 80 sensores, los que están unidos a proteínas recombinantes que reconocen a los biomarcadores en el suero de un paciente con cáncer de próstata, produciéndose entre estos una unión proteína-anticuerpo. Posteriormente, se retiran los anticuerpos sobrantes por medio de lavado y se adicionan anticuerpos anti-inmunoglobulina G funcionalizados con biotina, para que estos se unan a los anticuerpos del suero que aún siguen unidos a las proteínas recombinantes. Por último, se añaden MNPs recubiertas con estreptavidina, las que al unirse con los anticuerpos funcionalizados con biotina producirán alteraciones en los campos magnéticos, los que al ser sensados permitirán determinar la presencia de anticuerpos séricos del paciente asociados al cáncer de próstata (ver figura suplementaria 3) (Xu et al., 2019).

4. CONCLUSIÓN

El gran avance de la nanotecnología en las últimas décadas ha permitido que esta se desarrolle en muchas áreas de la vida humana, entre ellas la biomedicina. De este modo, el desarrollo de la nanotecnología en la biomedicina ha dado origen a otras áreas más específicas, como lo es el nanodiagnóstico.

La búsqueda bibliográfica sobre el nanodiagnóstico permite determinar que este es un campo de investigación bastante nuevo y que cada vez despierta más el interés de las actuales investigaciones en biomedicina y nanotecnología, dado que la gran mayoría de información que hay al respecto de investigación y desarrollo en el nanodiagnóstico se concentra solo en los últimos años. De este modo, ya existen métodos diagnósticos que utilizan nanopartículas en el área de la salud, pero la gran mayoría de métodos diagnósticos en esta área son aún proyectos de investigación que esperan poder ser aplicados en la práctica clínica en un futuro próximo.

Poder desarrollar las técnicas nanodiagnósticas, como se observó en este trabajo monográfico con respecto a algunas enfermedades crónicas que cada vez aumentan más su prevalencia en un mundo donde su población envejece, será de gran utilidad para la humanidad en el futuro, ya que se podrá contar con más métodos que puedan determinar enfermedades, de manera más rápida y sencilla, e idealmente de manera temprana.

El desarrollo de la ciencia y tecnología que están detrás de la aplicación de nanopartículas como sensores para el diagnóstico clínico tiene una valiosa contribución que hacer a las personas, a la salud pública y a la sociedad en general, permitiendo a través de su estudio y desarrollo que más temprano que tarde se tenga a disposición una gama cada vez mayor de métodos que permitan realizar a las personas diagnósticos sencillos, rápidos, seguros y oportunos.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Badía, A. (2021). *Luminiscencia: Aplicaciones analíticas*. [Trabajo de Grado, Universidad de Sevilla]. idUS - Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla.
- Barragán, D., García, M., Parra, A. y Tejeiro, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4338-4346.
- Calderón-Garcidueñas, A. y Duyckaerts, C. (2018). Alzheimer disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 145, 325-337.
- Carrasco, D. (2021). *Síntesis y caracterización de puntos cuánticos de g-C₃N₄ y su aplicación en sistemas de detección por fluorescencia*. [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León]. Bienvenido al Repositorio Institucional UANL - Repositorio Académico Digital de la UANL.
- Casañas, L. (2021). *Relación nutrición y cáncer en la prevención y tratamiento. Revisión bibliográfica*. [Trabajo de Grado, Universidad de Zaragoza]. Repositorio Institucional de Documentos.
- Castro, R. (2020). *Bioquímica y biología celular de las complicaciones de la hiperglucemia (diabetes tipo II)*. [Trabajo de Grado, Universidad de La Laguna]. RIULL Principal.
- De la Rosa, E., Ramírez, G., Panikar, S., Camacho, T., Salas, P. y López-Luke, T. (2020). Algunas aplicaciones de la nanofotónica en la biomedicina. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 13(24), 1e-24e.
- Espinoza, S. (2022). *Diabetes mellitus y sus manifestaciones bucodentales más frecuentes en pacientes no compensados*. [Trabajo de Grado, Universidad de Guayaquil]. Repositorio Universidad de Guayaquil: Página de inicio.

- Galvarro, M. (2018). *Diseño de un registrador portátil matricial de campo magnético uniaxial*. [Tesis de Grado, Universidad de Sevilla]. idUS - Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla.
- Griñán, A. (2018). *El uso de la nanomedicina en el tratamiento de las enfermedades olvidadas como la Leishmaniasis*. [Trabajo de Grado, Universidad de Cantabria]. UCrea - Repositorio abierto - Universidad de Cantabria.
- Holt, B., Mac, Q. y Kwong, G. (2018). Nanosensors to Detect Protease Activity *In Vivo* for Noninvasive Diagnostics. *Journal of Visualized Experiments*, (137), e57937.
- Irani-nezhad, M., Khataee, A., Hassanzadeh, J. y Orooji, Y. (2019). A Chemiluminescent Method for the Detection of H₂O₂ and Glucose Based on Intrinsic Peroxidase-Like Activity of WS₂ Quantum Dots. *Molecules*, 24(4), 689.
- Jiménez, L. (2022). Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicina. *Revista de Información científica para la Dirección en Salud. INFODIR*, (38), e1216.
- Khataee, A., Irani-nezhad, M., Hassanzadeh, J. y Joo, S. W. (2018). Superior peroxidase mimetic activity of WS₂ nanosheets/silver nanoclusters composite: colorimetric, fluorometric and electrochemical studies. *Journal of Colloid and Interface Science*, 515, 39-49.
- Khizar, S., Elaissari, A., Al-Dossary, A., Zine, N., Jaffrezic-Renault, N. y Errachid, A. (2022). Advancement in Nanoparticle-based Biosensors for Point-of-care *In vitro* Diagnostics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(10), 807-833.
- Lavoz, A. (2020). Biomarcadores de neuroimagen para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Un abordaje desde las redes neuronales. *Revista chilena de radiología*, 26(3), 105-112.
- Lemmerman, L., Das, D., Higuera-Castro, N., Mirmira, R. y Gallego-Pérez, D. (2020). Nanomedicine-Based Strategies for Diabetes: Diagnostics, Monitoring, and Treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(6), 448-458.

- Liang, F., Zhang, Y., Hong, W., Dong, Y., Xie, Z. y Quan, Q. (2016). Direct tracking of amyloid and tau dynamics in neuroblastoma cells using nanoplasmonic fiber tip probes. *Nano Lett*, 16(7), 3989-3994.
- Martínez, A., Tirado, J., Villalpando, D. y Villapudua, G. (2020). Nanomedicina desde una perspectiva tecnológica. Revisión de literatura. *RITI*, 8(16), 56-65.
- Martínez, M. (2022). *Sensores de fibra óptica basados en películas delgadas con nanopartículas metálicas*. [Tesis de Doctorado, Universidad Pública de Navarra]. Academica-e - UPNA.
- Mateu, A. (2021). *Nanopartículas magnéticas de hierro y carbono para aplicaciones en Biomedicina*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Zaragoza]. Repositorio Institucional de Documentos.
- Medina, Y., Llamosa, D. y Losada, M. (2020). Implementación de las nanopartículas en aplicaciones de diagnóstico. *Revista SayWa*, 2(3), 43-55.
- Mejías, J. (2020). *La nanotecnología como herramienta para el transporte de fármacos al cerebro*. [Trabajo de Grado, Universidad de Sevilla]. idUS - Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla.
- Neira-Vallejos, S. y Ortiz, M. (2020). Comparación social y su impacto en enfermedades crónicas. Una revisión sistemática. *Terapia psicológica*, 38(2), 243-258.
- Novoa, I. (2021). *Síntesis y caracterización de puntos cuánticos basados en materiales 2D y su aplicación en detección y electrocatálisis*. [Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma de Nuevo León]. Bienvenido al Repositorio Institucional UANL - Repositorio Académico Digital de la UANL.
- Ochoa-Vázquez, J., Cruz-Ortiz, M., Pérez-Rodríguez, M. y Cuevas-Guerrero, C. (2018). El envejecimiento: Una mirada a la transición demográfica y sus implicaciones para el cuidado de la salud. *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 26(4), 273-280.

- Orfila, G. (2021). *Generación de texturas de espín y paredes de dominio en nanoestructuras de óxidos correlacionados*. [Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. E-Prints Complutense - Universidad Complutense de Madrid.
- Osorio, A., Manrique, J. y Cornejo, O. (2019). Estudio teórico del plasmón en nanoesferas de oro. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 85(4), 432-439.
- Peralta, M. (2021). *Desarrollo de Nanopartículas Magnéticas con Aplicaciones en Medioambiente y Nanomedicina*. [Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de La Plata]. SEDICI - Repositorio de la Universidad Nacional de La Plata - UNLP.
- Perejón, I. (2020). *Nanosensores de aplicación en salud*. [Trabajo de Grado, Universidad de Sevilla]. idUS - Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla.
- Ricra, W. (2018). *Nanopartículas metálicas*. [Monografía técnica de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio Institucional Cybertesis UNMSM.
- Rojas, C. (2020). *Resonancia de plasmones superficiales localizados en nanopartículas de oro y plata*. [Trabajo de Grado, Universidad Distrital Francisco José de Caldas]. RIUD: Repositorio Institucional Universidad Distrital.
- Romero-Arismendi, N., Martínez-Ortiz, P., Espina-Hernández, J. y Pérez-Benítez, J. (2021). Análisis de la sensibilidad, respuesta de pequeña señal y respuesta dinámica de un sensor GMR. *Científica*, 25(2), 1-14.
- Sánchez, M., Sánchez, P., Ayala, Z., Sánchez, P. y Santos, M. (2022). Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. *Revista Finlay*, 12(2), 208-220.
- Soler, J. (2017). Uso de nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes. *MoleQla: Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, (26).

- Tapia, A. (2021). *Efecto de la curvatura de nanopartículas de oro funcionalizadas y su influencia sobre la agregación del péptido β -amiloide*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Chile]. Repositorio Académico - Universidad de Chile.
- Toyos, C. (2019). *Nanopartículas magnéticas en biomedicina*. [Trabajo de Maestría, Universidad de Oviedo]. RUO Principal - Universidad de Oviedo.
- Urrejola, M., Soto, L., Zumarán, C., Peñaloza, J., Álvarez, B., Fuentesvilla, I. y Haidar, Z. (2018). Sistemas de Nanopartículas Poliméricas I: de Biodetección y Monitoreo de Glucosa en Diabetes a Bioimagen, Nano-Oncología, Terapia Génica, Ingeniería de Tejidos / Regeneración a Nano-Odontología. *International Journal of Morphology*, 36(4), 1490-1499.
- Valenzuela, R. (2021). *Síntesis, caracterización y amplificación de la luminiscencia de espinelas y wolframitas dopadas*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Chile]. Repositorio Académico - Universidad de Chile.
- Vásquez, R. (2022). *Nanopartículas de oro multifuncionalizadas para la liberación de un péptido antitumoral mediada por fototermia*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Chile]. Repositorio Académico - Universidad de Chile.
- Vélez-Reséndiz, J. y Vélez-Arvizu, J. (2018). Nanodispositivos para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *Gaceta Médica de México*, 154(3), 358-367.
- Xu, L., Lee, J-R., Hao, S., Ling, X. B., Brooks, J. D., Wang, S. X. y Gambhir, S. S. (2019). Improved detection of prostate cancer using a magneto-nanosensor assay for serum circulating autoantibodies. *PLoS ONE*, 14(8), e0221051.
- Yang, M., Huang, J., Fan, J., Du, J., Pu, K. y Peng, X. (2020). Chemiluminescence for bioimaging and therapeutics: recent advances and challenges. *Chemical Society Reviews*, 49(19), 6800-6815.

6. ANEXOS

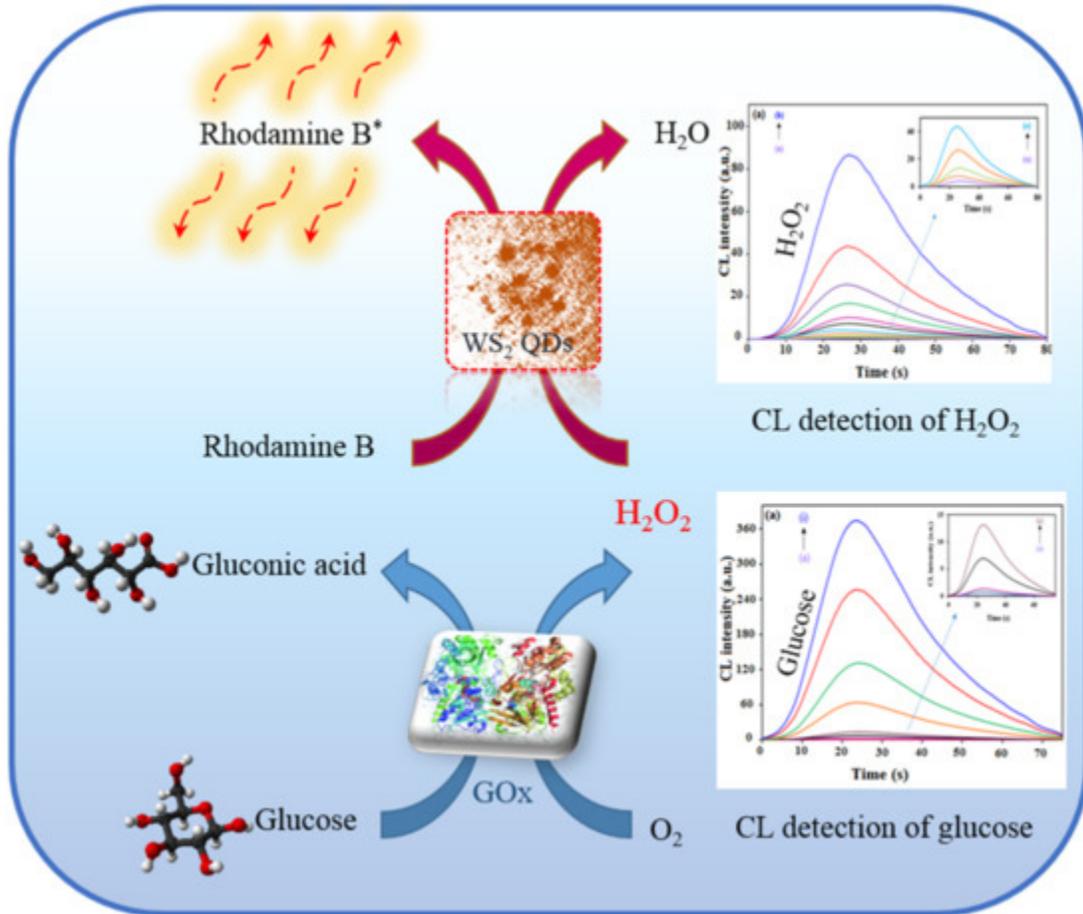


Figura suplementaria 1. Rodamina B emite energía quimioluminiscente producto de la acción peroxidasa de los WSQDs (Irani-nezhad et al., 2019).

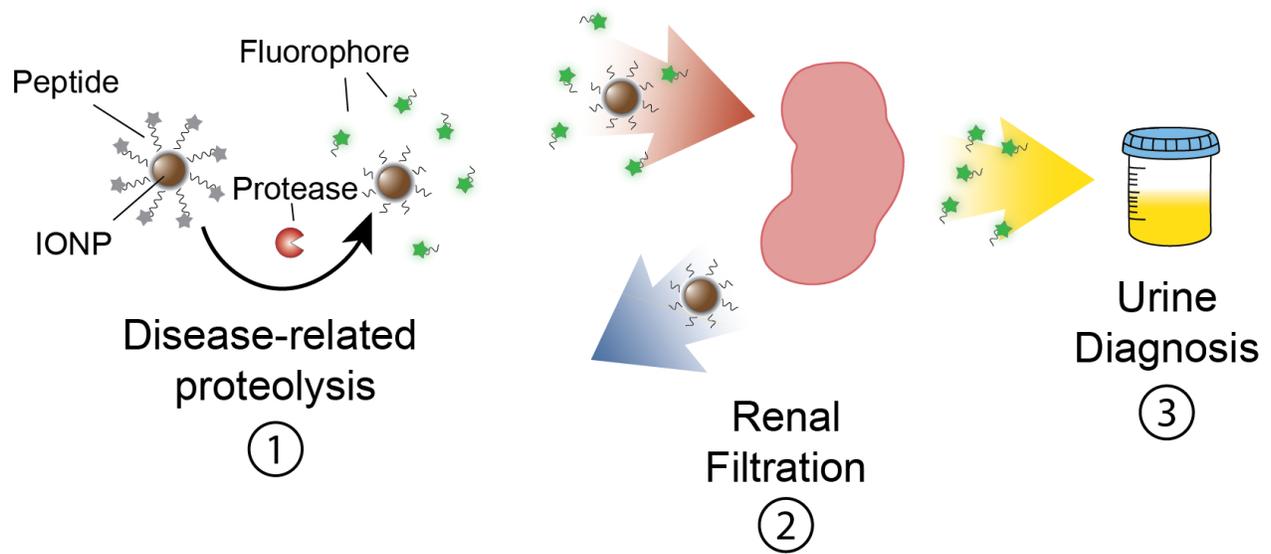


Figura suplementaria 2. Esquema del proceso de identificación de la actividad proteasa alterada (Holt et al., 2018).

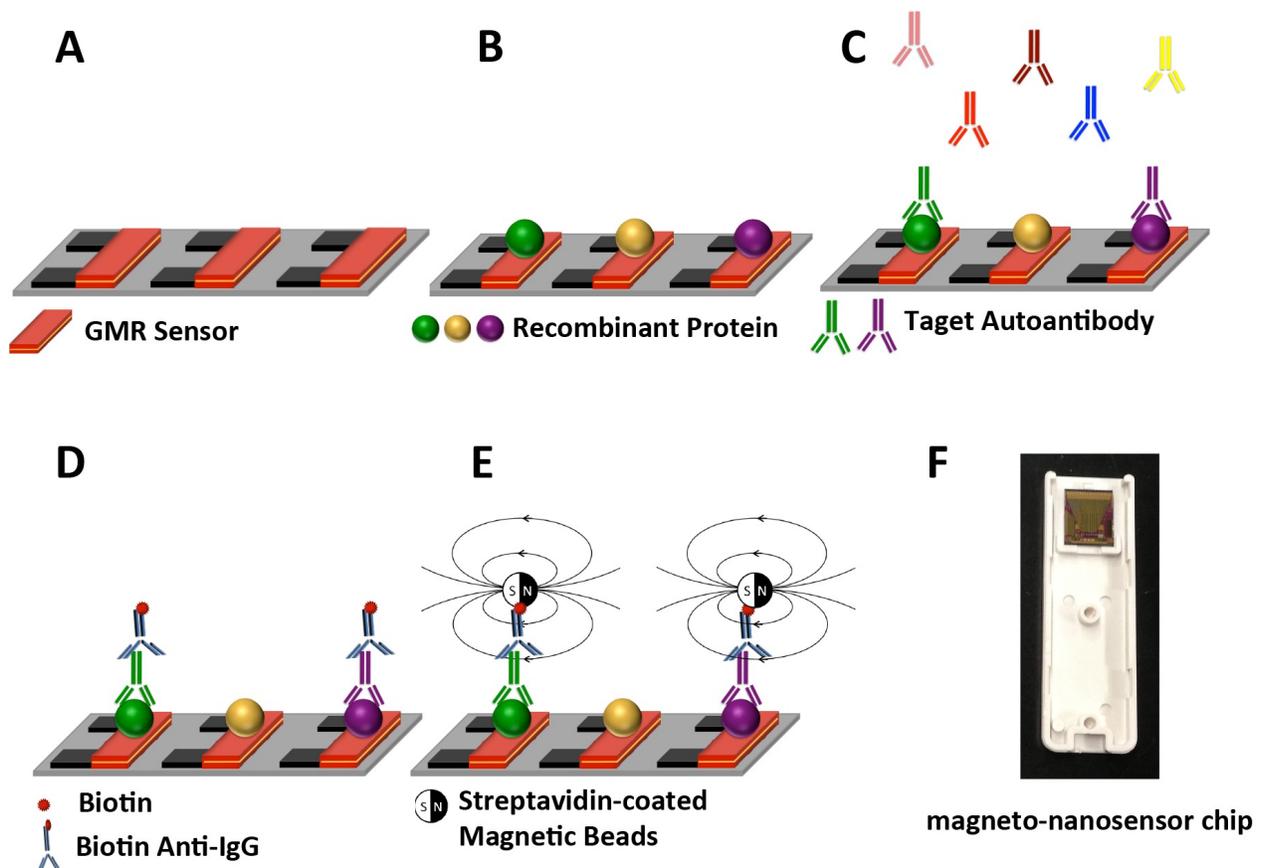


Figura suplementaria 3. Esquema del funcionamiento del chip magneto-nanosensor (Xu et al., 2019).

(A) Cada chip magneto-nanosensor contiene 80 sensores magnetorresistores gigantes individuales (mostrado en naranja). **(B)** Proteínas recombinantes específicas para sus respectivos autoanticuerpos se inmovilizan en los nanosensores. Tres colores diferentes representan tres proteínas diferentes. **(C)** Las muestras de suero del paciente se colocan en los sensores y los anticuerpos objetivo son capturados por la proteína inmovilizada. **(D)** Después de retirar por lavado los anticuerpos no unidos, se agregan anticuerpos anti-inmunoglobulina G biotinilados y se hacen reaccionar con cada uno de los anticuerpos que aún siguen unidos a las proteínas recombinantes. **(E)** Finalmente, se agregan las nanopartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina (no mostradas a escala). La unión de las nanopartículas a los anticuerpos anti-inmunoglobulina G biotinilados perturba los campos magnéticos locales e induce cambios en la resistencia

del chip magneto-nanosensor en un lugar determinado, lo que permite determinar qué anticuerpo debe estar presente. **(F)** Foto real de un chip magneto-nanosensor.